

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Alexis GAIRARD

Analyse physiologique de la contrainte ulcérogène
chez le Rat par l'étude des excrétions urinaires

Soutenue le 21 septembre 1970

Jury : MM. RAOUL Y.

Président

MICHEL R.

GOUNELLE J.-C.

} *Examineurs*

UNIVERSITÉ DE PARIS

Année 1970

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série E - N° 214

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Alexis GAIRARD

Analyse physiologique de la contrainte ulcérogène
chez le Rat par l'étude des excréctions urinaires

Soutenue le 21 septembre 1970

Jury : MM. RAOUL Y.

Président

MICHEL R.

GOUNELLE J.-C.

} *Examineurs*



PERSONNEL

DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

M. QUEVAUVILLER A.		Doyen, Président du Conseil transitoire de Gestion
M. GUIGNARD J-L		Assesseur
M. RODINEAU L.	+	Secrétaire Général
Mme FERRARI		Attaché Principal d'Administration Universitaire Adjointe au Secrétaire Général
M. BRENN A.	+	Attaché Principal d'Intendance Universitaire
M. JEANDEL L.		Attaché d'Administration Universitaire
M. JACOB A.	+	Attaché d'Administration Universitaire
Melle FRIZOL E.		Attaché d'Administration Universitaire

DOYENS HONORAIRES

M. VALETTE Guillaume O +

M. MALANGEAU Pierre

PROFESSEURS HONORAIRES

M. LAUNCY L.		O +
M. FLEURY P.		O +
M. PICON M.		O +

PROFESSEURS

M. JANOT M.M.	O +	Membre de l'Institut ...	Pharmacie Galénique (T)
M. VALETTE G.	O +		Pharmacodynamie (T)
M. PARIS R.	O +		Matière Médicale (T)
M. GUILLOT M.	O +		Physique (T)
M. GAUTIER J.A.	O +		Chimie Organique (T)
M ^{lle} LAMBIN S.	+		Microbiologie (T)
M. RAOUL Y.	+		Physiologie (T)
M. COURTOIS J.	+		Chimie Biologique (T)
M. DOMANGE L.	O +		Chimie Générale et Minérale (T)
M. TRUHAUT R.	O +	Membre de l'Institut ...	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
M. MORETTE A.	+		Hydrologie (T)
M. CAVIER R.	+		Parasitologie (T)
M. QUEVAUVILLER A.	+		Hygiène et Education Sanitaire (T)
M. MOREAU R.	+		Pharmacie Chimique (T)
M. GERMAN A.			Microbiologie
M. PIETTE M.	+		Hématologie (T)
M. MALANGEAU P.			Chimie Analytique (T)
M. GIRARD M.	+		Biochimie Appliquée (T)
M. DILLEMANN G.			Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
M. DEYSSON G.	+		Botanique (T)
M. FLAHAUT J.			Minéralogie (T)
M. RENAULT J.			Chimie Organique (T)
M. LE HIR A.			Pharmacie Galénique (T)
M. BOUDENE C.			Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
M. LARUELLE P.			Physique (T)
M. ROSSIGNOL P.			Pharmacodynamie (T)
M. MANGEOT A.			Pharmacie Galénique Industrielle (T)
M. DELAVEAU P.			Séméiologie et Pathologie Générale (T)
M. COHEN Y.			Pharmacodynamie (T)
M. RENAULT H.			Physique
M. BOURDON R.			Chimie Analytique
M. REYNAUD P.			Pharmacie Chimique
M. LE MOAN R.			Toxicologie
M. POISSON J.			Pharmacie Galénique
M. MICHEL R.			Endocrinologie (T)
M. LECLERC M.			Hématologie
M. PERCHERON F.			Chimie Biologique
M. SAVEL J.			Biologie Animale
M. DESVIGNES A.			Cryptogamie et Technique Bactériologique
M. MIOCQUE M.			Chimie Organique

MAITRES DE CONFERENCES

M. PAOLETTI C.		Toxicologie
M. BORY J.		Microbiologie
M. GUIGNARD J.L.		Botanique Générale
M. GOUNELLE J.C.		Physiologie
M. BINET P.		Biologie Animale
M. COMBET FARNOUX C.		Chimie Organique
M. PLAT M.		Chimie Analytique
Mme PLAT M.		Législation et Déontologie
		Pharmaceutique
M. DELACOUX E.		Pharmacie Chimique
M. CAVE A.		Matière Médicale
M. PUTSIEUX F.		Pharmacie Galénique
M. DUCHON D'ENGENIERES M.		Chimie Organique
M. ADOLPHE C.		Physique
M. GUERNET M.		Chimie Analytique
M. DIDRY J.		Mathématiques appliquées aux Sciences Expérimentales
M. KHODADAD P.		Chimie Minérale
M. PERLES R.		Chimie Biologique
M. LEMONNIER A.		Biochimie Appliquée
M. YONGER J.		Chimie Analytique
M. HAMON M.		Chimie Analytique
M. MESTRE J.		Botanique
M. AGNERAY J.		Biologie
M. DREUX C.		Biochimie Appliquée
M. RIVET J.		Chimie Générale et Minérale
M. ETIENNE J.		Mathématiques
M. HAZEBROUCQ G.		Physique
M. ROUSSELET F.		Chimie Analytique
M. BOURRINET P.		Hygiène
M. SOULEAU Ch.		Chimie Générale et Minérale
Mme HUBERT J. (délég.)		Microbiologie
Melle BOURNIQUE C. (délég.)		Botanique

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

M. GESTEAU P.	+
M. GUERIN H.	+
Mme HARISPE M.	
Melle LONGUEVALLE S.	
M. HARISPE	+



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550203_0014

CHEFS DE TRAVAIL

M. ANDRE Guy	dél.	TP Pharmacie Galénique 2 - 3 A
M. ADAM Yves	tit.	TP Pharmacie Chimique 5è A (Synthèse médicaments)
M. AYMARD Pierre	tit.	ED Physiologie - Histologie
Melle BARNIER Suzanne	dél.	Mathématiques
Melle BENOTS Martine	dél.	TP Botanique 2è A
Melle BERNARD Jacqueline	tit.	TP Bactériologie 5è A - Industrie
M. BESANCON Pierre	stag.	Mathématiques
Mme BLANC Jeanine	tit.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Mme BONALY Jacqueline	dél.	ED Botanique 1 A
Mme BOSIO A. Marie	dél.	TP Chimie Qualitative
M. BOURLIOUX Pierre	dél.	CES Bactériologie
M. BOY Pierre	dél.	Mathématiques
M. CAILLARD Claude	dél.	TP Pharmacodynamie 4 - 5 A
M. CANAL Jacques	dél.	ED et TP Biochimie Appliquée 5 A
M. CARRE Daniel	dél.	Mathématiques
Melle CAURENE Clotilde	tit.	TP Microbiologie 4 A
M. CEOLIN René	dél.	ED Chimie Minérale 1 A
Mme CENAC Jacqueline	tit.	CES Parasitologie
Mme CHARDENOT Paulette	tit.	Chimie Biologique 3 - 4 A
Mme CHARPENTIER Madeleine	tit. ..	ED Chimie Générale et Minérale 1 A
M. CHERON Jean-Marie	dél.	TP Chimie Biologique 3 - 4 A
Melle CLAIR Geneviève	tit.	ED Matière Médicale 3 - 5 A
M. DAGRON Christian	tit.	ED Chimie Générale et Minérale 2 A
M. DAVY Jean	dél.	CES Biochimie
Melle DECAUDIN M. Thérèse	tit. ..	TP Parasitologie 4 A
M. DELATIRE Jacques	dél.	DEPS Exploitation Biochimique
M. DELOUROT Alain	dél.	ED Botanique 2 A
M. DOUSSIN Alexandre	tit.	TP Chimie Analytique 5 A
Melle DUCHENE Dominique	dél.	CES Pharmacie Galénique Industrielle
Melle DUMANT Geneviève	tit.	CES Analyse physico-chimique des médicaments
Mme DUPONT Charlotte	tit.	CES Pharmacodynamie
M. ETIENNE Guy	tit.	TP Pharmacie Galénique 2 - 3 A
Mme FAURE Liliane	stag.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Melle FLEURY Solange	tit.	ED Chimie Analytique Quantitative
Melle FOGLIETTI M. José	tit.	TP Chimie Biologique 3 - 4 A
M. GAIRARD Alexis	dél.	CES Contrôle médicaments (Biologie)
M. GAYRAL Philippe	dél.	TP Zoologie 1 A
Melle GERMAN Françoise	dél.	Mathématiques
M. GIRARDEAU J. François	dél. ...	TP Chimie Organique 5 A (Synthèse Organique)
M. GOBERT Jean	stag.	TP Zoologie 1 A
Melle GOURSAT M. José	tit.	ED Botanique 1 A
M. GROSSIORD J. Louis	dél.	TP Physique 1 A
Melle GUILLoux Edith	dél.	TP Chimie Biologique 3 - 4 A
M. HENRY Jacques	tit.	Essais médicaments chimiques et galéniques

Mme JULIEN Maud	tit.	ED Physique 2 A
M. JULIEN René	tit.	ED Chimie Minérale 1 A
Melle JUND Yvonne	tit.	CES Microbiologie et contrôle médicaux Microbiologie
M. LALEGERIE Pierre	stag.	CES Biochimie
M. LAROCHE Jacques	tit.	TP 5 A - Secourisme - Hygiène - Education Sanitaire
Mme LEDUC Yvette	tit.	TP Chimie Analytique Qualitative
M. LEGENDRE Lucien	dél.	TP Chimie Organique 2 A
Mme LEGER Nicole	tit.	Parasitologie 5 A
M. LELUC Robert	tit.	CES Bactériologie
M. LEMAY René	tit.	CES Législation
M. LEPAREUR Christian	dél.	Mathématiques
Mme LE QUANG THUAN	stag.	TP Chimie Analytique Qualitative
M. LEVILLAIN Pierre	tit.	ED Chimie Analytique Qualitative
Mme LEVY Françoise	dél.	ED Botanique 2 A
M. LIKFORMAN Joseph	tit.	ED Physique 1 A
Melle LONGEVIALLE Monique	tit. ..	ED Botanique 1 A
M. MAHUZIER Georges	tit.	TP Chimie Analytique Quantitative
M. MANDEREAU Jean	tit.	CES Pharmacotechnie Chimique
M. MANET Léon	stag.	CES Biochimie
M. MARTIN-FRERE Henri	tit.	TP Chimie Générale et Minérale 1 A
M. MAUGUEN Yves	dél.	Mathématiques
Mme MAYRARGUE Joëlle	dél.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Melle MICHELET Annick	tit.	ED Chimie Générale et Minérale 2 A
M. MOULIN Pierre	dél.	TP Physique 1 A
Mme MOURY Jacqueline	stag.	TP Zoologie 1 A
Mme NOTTECHEM M. Jacqueline	tit.	ED Parasitologie 4 A
M. NGUYEN Phu Lich	dél.	CES Toxicologie
Mme PANOUSE Jacqueline	tit.	CES Microbiologie - Virologie - Immunologie
Mme PAOLAGGI Françoise	stag.	CES Electrochimie (Biochimie Appliquée)
M. PESTIS Jean	tit.	TP Anatomie, Physiologie Humaine
Mme PIETTE Colette	tit.	CES Hématologie 5 A - Biologie
M. POUILLAIN Pierre	tit.	CES Hématologie 5 A - Biologie
M. POUSSET J. Louis	tit.	TP Chimie Extractive 5 A
M. QUENEZ Pierre	tit.	TP Chimie Générale et Minérale 1 A
Mme RABIAN Odile	dél.	ED Chimie Analytique Qualitative
M. RABARON Alain	dél.	CES Pharmacotechnie Galénique
Mme ROBERT Monique	tit.	CES Immunologie - Microbiologie
M. RODIER Noël	dél.	ED Physique 2 A
Melle ROLLEN Alice	tit.	TP Botanique 1 A
Melle ROUSSELET Renée	tit.	Essais médicaments végétaux
Mme RUDLER Michèle	dél.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
Mme SALES Nicole	stag.	TP Physiologie, Histologie
Melle SEBASTIEN Francine	dél. ...	TP Microbiologie 5 A (Biologie Officine)
M. SCHUSTER Jean	tit.	Essais des médicaments chimiques et galéniques
Melle SORIA Claudine	stag.	Biologie Officine 5 A
Mme SEILLER Monique	tit.	TP Pharmacie Galénique Industrielle

Melle STRUPLER Nicole	tit.	ED Chimie Générale et Minérale 1 A
M. TOUBOUL J. Pierre	dél.	TP Chimie Analytique 5è A
M. TRIEU Thuong Cong	tit.	TP Chimie Analytique Quantitative
Melle TROUPEL Solange	stag.	TP Chimie Analytique Quantitative
Mme VAN AMERONGEN Geneviève	dél.	ED Chimie Analytique Quantitative
M. VAYSSIÈRE J. Michel	dél.	ED Chimie Organique 1 - 2 A
M. VILLERS Jacques	tit.	TP Physique 2 A
Mme WELBY Josette	dél.	TP Pharmacie Galénique

BIBLIOTHEQUE

Melle RUYSEN Y.	+	Conservateur en Chef
Mme DESGRIPPES A.		Conservateur
Mme COULET M.A.		Conservateur
Melle LANGLOIS C.		Conservateur
N...		Conservateur

Légion d'honneur	(+ Chevalier
	) O Officier
	(C Commandeur

A Monsieur le Professeur Y.RAOUL,

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

qui nous a fait l'honneur de présider notre Jury de thèse
En témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre
respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur R.MICHEL

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

qui a bien voulu accepter de juger notre travail.
Avec nos remerciements et nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Professeur J.C.GOUNELLE

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris ,

qui nous a fait le plaisir d'être l'un de nos juges
Avec nos sentiments reconnaissants.

A Madame C. GULAT-MARNAY

Maître de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique

Qui nous a guidé tout au long de cette thèse.

Qu'elle accepte l'expression de toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. CHEYMOL

Pharmacien en Chef honoraire des Hôpitaux de Paris

Qui nous a encouragé dans cette voie.

En hommage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur P. FABIANI

Pharmacien en Chef des Hôpitaux de Paris

Qui nous a manifesté sa bienveillance à l'occasion de ce travail

En témoignage de notre profonde gratitude.

A mes parents

A mes grands parents

A mes amis

AVANT - PROPOS

Avant d'aborder l'exposé proprement dit, il nous est particulièrement agréable d'exprimer nos remerciements à ceux qui nous ont permis de réaliser ce travail.

L'expérimentation a été réalisée au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Pharmacie de Paris, sous la direction du Professeur Y. Raoul qui nous a proposé le sujet de cette thèse. Grâce à ses conseils éclairés et aux moyens qu'il a mis à notre disposition nous avons pu la conduire à son terme. Nous l'en remercions respectueusement et l'assurons de notre dévouement. Madame C. Marnay-Gulat, Maître de Recherche au C.N.R.S., nous a fait bénéficier de sa rigueur scientifique et de sa grande expérience au cours du déroulement de ces recherches. Nous la prions d'accepter l'expression de notre gratitude. En de nombreuses occasions nous avons également pu apprécier les conseils de Monsieur J.C. Gounelle, Maître de Conférences, nous le prions d'accepter nos remerciements.

Monsieur le Professeur G. Valette nous a permis de réaliser dans son Laboratoire les mesures fluorométriques des catécholamines urinaires. Nous lui exprimons notre vive gratitude. L'évaluation densitométrique des 17-oxostéroïdes a été pratiquée au Laboratoire de Matière Médicale. Nous prions Monsieur le Professeur R. Paris d'accepter nos remerciements. Monsieur le Professeur J. Didry a bien voulu réaliser pour nous des programmes de statistique que nous avons utilisés sur une calculatrice de son Laboratoire, nous l'en remercions vivement.

Les déterminations de corticostérone ont été effectuées au Laboratoire Central de Biochimie de l'Hôtel-Dieu, que nous avons retrouvé avec plaisir quelques années après la fin de notre internat grâce à la bienveillance de Monsieur le Professeur P. Fabiani, Pharmacien en Chef. Nous le prions d'accepter l'expression de notre gratitude. Les séparations par chromatographie en phase gazeuse ont été

réalisées au Laboratoire Central de Biochimie de la Pitié, grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur M. Piette à qui nous exprimons nos remerciements. Nous avons pu bénéficier à cette occasion des précieux conseils de Monsieur Y. Adam, Chef de Laboratoire, et nous l'en remercions. Nous adressons notre vive gratitude à Monsieur le Professeur W. Klyne qui nous a fait parvenir de la collection du Medical Research Council l'œtiocholanolonetrione et la 11-hydroxyandrosté-4-ène-3-one. Mademoiselle O. Gropy, Maître de Recherche au C.N.R.S., nous a aimablement procuré la 11-hydroxyandrostérone, nous lui exprimons nos remerciements.

Monsieur Escande, Maître Verrier à la Faculté, a réalisé pour nous le dispositif de recueil des urines. Nous le remercions pour la part qu'il a prise dans la conception et le soin qu'il a porté à l'exécution de ce dispositif.

Il nous est agréable d'exprimer nos remerciements aux différents collaborateurs du Laboratoire de Physiologie qui ont participé à la réalisation de ce travail. La partie histologique a été réalisée par Mademoiselle S. Diblasi, Assistant, et Mademoiselle M.L. Bouthenet, Aide-technique, sous la direction de Madame N. Salès, Chef de Travaux, qui a obtenu pour nous de très belles microphotographies. Nous leur adressons nos remerciements les plus chaleureux. Les déterminations des catécholamines urinaires ont été réalisées sous la direction de Madame Labitte, Ingénieur Chimiste du C.N.R.S., par Madame J. Durand, Technicienne de l'I.N.S.E.R.M., Mademoiselle F. Friedrich et Madame M. Rambaud, Aides-techniques principales. Nous leur exprimons toute notre satisfaction pour l'exécution de ces dosages. Nous ne saurions passer sous silence l'aide que nous ont portée nos collègues du Laboratoire de Physiologie. En de multiples circonstances ils nous ont fourni une coopération qui s'est révélée aussi efficace qu'indispensable. Qu'ils en soient publiquement remerciés ici. La réalisation matérielle de ce travail est due à l'équipe du secrétariat qu'il nous est agréable de remercier pour son dynamisme.

Nous remercions également les Laboratoires ROUSSEL-U.C.L.A.F. qui nous ont fourni de nombreux stéroïdes utilisés au cours de cette étude et les sociétés BULL-GENERAL-ELECTRIC et CEGOS-TYM SHARE qui nous ont permis d'utiliser leurs ordinateurs fonctionnant en temps partagé pour effectuer certains calculs statistiques.

INTRODUCTION GENERALE

La contrainte ulcérogène est une méthode de production d'ulcères expérimentaux chez le Rat. Elle a pour intérêt de permettre une étude de l'ulcérogénèse et de fournir un test commode d'essai de substances antiulcéreuses. Elle consiste à priver l'animal de sa liberté de mouvement en l'attachant sur un bâti ou en l'enfermant dans un dispositif dont le volume est à peine supérieur au sien. La suppression de la possibilité de se déplacer provoque une réaction immédiate de l'animal qui cherche à se dégager par tous les moyens et présente, sur le plan général, tous les signes d'une émotion intense. Sur le plan local, 55 p.cent des animaux font des ulcères en 6 heures et 85 p.cent en 24 heures (BONFILS et coll., 1959 a). C'est dire l'importance des perturbations qui surviennent pendant la contrainte.

Le mécanisme de l'ulcérogénèse fait l'objet de nombreux travaux parfois contradictoires où sont impliqués plusieurs facteurs : la modification de la vascularisation locale de la muqueuse de l'estomac est mise en évidence et précède l'apparition des ulcères (BONFILS et coll., 1959 b). Elle entraîne une ischémie et des nécroses cellulaires, une dégranulation des mastocytes qui libèrent de l'histamine (GUTH et HALL, 1966), une augmentation de l'activité des enzymes qui favorisent la synthèse de l'histamine (SCHWARTZ et coll., 1966 ; LEVINE et SENAY, 1968). L'augmentation de la sécrétion acide de l'estomac pendant la contrainte est maintenant établie (LEVINE et SENAY, 1970) contrairement à certains travaux antérieurs (BRODIE et coll., 1962). D'autre part, un ralentissement du renouvellement des cellules superficielles de la muqueuse gastrique est également visible au cours de la contrainte (RÄSÄNEN, 1963) grâce à l'étude de la teneur globale et du métabolisme des acides nucléiques tissulaires

(LUDWIG et LIPKIN, 1969). Elle entraîne une diminution de la synthèse des polysaccharides sulfatés qui composent le mucus (LAMBERT et coll., 1969 ; TERHO et HARTIALA, 1970) facilitant ainsi la production des ulcères.

La contrainte produit, de plus, des ulcérations au niveau de l'intestin (LAMBERT et coll., 1966), de la bouche (WILSON et WHITTAKER, 1969) et s'accompagne de modifications pathologiques des fibres du myocarde et des glomérules rénaux (SHARMA et BARAR, 1966 ; SHARMA et coll., 1966).

Notre propos n'a pas été de chercher à prendre parti en faveur des différentes hypothèses émises dont la plupart montrent par les résultats expérimentaux présentés une explication plausible mais souvent contradictoire. Il nous a semblé qu'une analyse plus générale était donc nécessaire pour faire, dans le phénomène complexe étudié, la part revenant à l'agression tout à fait manifeste ici et celle revenant à des causes secondaires qu'on ne saurait, sous peine de confusion, assimiler à celle-ci. Par exemple l'exercice musculaire que l'animal effectue pour se débattre mérite une attention particulière car cette seule épreuve peut également entraîner la production d'ulcères chez le rat (DJAHANGUIRI, 1967). Le jeûne précédant la contrainte dans certains plans expérimentaux, et en tous cas plus ou moins associé à celle-ci par nécessité, est une autre cause de complication à évaluer puisque 72 heures de privation de nourriture entraînent aussi l'apparition d'ulcères chez cet animal (GRANDJEAN, 1948). Sur un plan général, l'agression par contrainte réalisée chez le Rat, une fois bien délimitée, serait, par la mesure aisée de son intensité à l'aide d'un index ulcéreux quantitatif, un modèle presque idéal pour l'étude détaillée de toutes ses conséquences.

Un point important restait cependant à régler concernant la méthode d'analyse à employer. L'ulcérogénèse invite naturellement à l'étude histologique qui a été bien réalisée par de nombreux auteurs (BONFILS et coll., 1969 b ; WEGMANN, 1969), mais avec des déductions souvent subjectives. L'analyse sanguine a fourni des résultats sur les modifications des acides gras libres, de la glycémie (BUHEL et coll., 1969), des protéines (PERES et coll., 1965) mais souvent elle n'est pas non plus décisive, en raison de l'amortissement des réponses à l'agression par les mécanismes d'homéostasie à ce niveau. Nous nous sommes donc attaché, dans notre travail, à l'étude de l'excrétion urinaire du rat sous contrainte dont les variations plus amples permettront, au moment choisi, de mieux connaître le déroulement de la réponse au déséquilibre imposé. L'étude des excrétions urinaires au cours de la contrainte, a été peu développée :

nous avons seulement relevé des travaux sur l'uropepsine et les stéroïdes (SIMLER et coll., 1962) et sur les catécholamines (GRAHAM, 1966). Il existe, en effet, une difficulté qui est le recueil de la totalité des urines chez les animaux en position de contrainte; nous avons donc dû la résoudre par notre technique expérimentale.

Les premiers résultats obtenus chez le Rat mâle après 24 heures de contrainte, nous ont amené à nous intéresser à des durées plus courtes, puis à étudier le cas du Rat femelle qui ne présente pas la même sensibilité à l'épreuve de contrainte. Nous mettons ensuite en évidence la nécessité de l'intervention des centres supérieurs du système nerveux central et du système orthosympathique. La participation des surrénales est donc attendue et sera étudiée globalement, puis dans toute la mesure du possible, séparément, en ce qui concerne la zone médullaire et la zone corticale au moyen des excrétions des catécholamines et des 17-Oxostéroïdes. Nous terminons ce travail en recherchant la nature des mécanismes qui concourent à augmenter l'excrétion des phosphates, phénomène constamment observé après quelques heures de contrainte. Ce dernier point nous amène à examiner l'intervention éventuelle des glandes parathyroïdes et thyroïde.

S O M M A I R E

Méthodes expérimentales

PREMIERE PARTIE

CARACTERISATION DE L'AGRESSION PAR L'ETUDE DES EXCRETIONS URINAIRES
DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES AU COURS DE LA CONTRAINTE ULCEROGENE

Chapitre I - Etude chez le Rat mâle

Chapitre II- Etude chez le Rat femelle

Chapitre III- Etude fractionnée de la contrainte de 24 heures
chez le Rat femelle

Chapitre IV- Etude chez le Rat femelle après la levée de la
contrainte

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES MECANISMES DE DEFENSE A L'AGRESSION AU COURS DE LA
CONTRAINTES ULCEROGENE CHEZ LE RAT

Chapitre V - Activation du Système Nerveux Central

Chapitre VI- Activation du Système Orthosympathique

Chapitre VII- Action de la Surrénalectomie totale

Chapitre VIII- Action de la Surrénalectomie partielle
(Médullosurrénalectomie)

Chapitre IX- Intervention du Cortex surrénal
(17-Oxostéroïdes urinaires)

Chapitre X - Intervention de l'appareil Thyroparathyroïdien

M E T H O D E S E X P E R I M E N T A L E S

=====

Nous envisageons ici les modalités qui sont communes à tous les essais, réservant la description des méthodes plus spécifiques pour les chapitres où elles prennent place.

Nous décrirons successivement les modalités de l'épreuve de contrainte ulcérogène et le dispositif expérimental réalisé, la méthode d'examen des estomacs et la cotation retenue, les techniques biochimiques et les méthodes statistiques qui ont été appliquées aux résultats.

CONDITIONS GENERALES

Nous avons choisi les modalités préconisées par BONFILS (BONFILS et coll., 1959 a) qui réalise une contrainte sans jeûne préalable, dont la durée est au maximum de 24 heures. Les rats sont privés de nourriture et de boisson pendant l'épreuve, cependant ils reçoivent par injection sous-cutanée au début de la contrainte un soluté de chlorure de sodium isotonique, à raison de 2,5ml pour cent grammes de poids corporel.

Dans notre étude, nous n'avons donc pas associé à l'agression réalisée par la contrainte ulcérogène celle que procure un jeûne préalable. Le jeûne seul est en effet capable d'amener la formation d'ulcères chez le Rat : 28 p.cent en 72 heures (GRANDJEAN, 1948) et, précédée d'une journée de jeûne, la technique de contrainte permet d'obtenir des ulcères en 3 heures environ, associée ou non au froid (BUHEL et GALLAIRE, 1963 ; SENAY et LEVINE, 1967). Cependant la technique de BONFILS est en elle-même suffisamment agressive puisque le pourcentage des animaux porteurs d'ulcère, atteint 56 pour cent en

6 heures. En modifiant la durée de la seule contrainte, nous disposons d'une variable commode pour détailler les répercussions de l'agression sur le métabolisme de l'organisme.

La température de la pièce où se déroule l'expérimentation est maintenue à +24°C et l'éclairage artificiel de 8 heures à 20 heures. La température ambiante est un facteur important qui conditionne la production des ulcères en modifiant l'intensité de l'agression (BUHEL et GALLAIRE, 1966). Pour cette raison quelle que soit la période de l'année, une température de +24°C a été retenue. L'animal n'a pas de ce fait à subir un changement de température entre l'animalerie et la pièce d'expérimentation.

DISPOSITIF DE CONTRAINTE

Nous avons adapté à nos besoins le dispositif décrit par RENAUD (RENAUD, 1959) : les rats sont attachés en position ventrale sur un bâti horizontal évidé pour permettre le recueil des excréta. En effet, la méthode du corselet grillagé, généralement préconisée, ne permet pas d'assurer une récupération satisfaisante des urines, l'animal a, en effet, ses deux pattes arrière liées ensemble.

Dans la technique originale de RENAUD, les quatre pattes sont attachées par un ruban adhésif à quatre crochets montés sur un bâti horizontal en acier inoxydable. Pour éviter que l'animal ne se détache en déchirant le sparadrap, la tête est passée dans un carcan ou bien les incisives sont sciées.

Nous avons préféré utiliser un bâti (longueur 100cm, largeur 35cm, hauteur 15cm) construit avec des cornières de 30mm sur 30mm, sur lequel nous avons fixé du grillage. Nous attachons le sparadrap, sans utiliser de crochet, aux mailles espacées de 1cm, ce qui permet une adaptation immédiate à la taille de l'animal. D'autre part, nous passons chaque patte antérieure, recouverte de ruban adhésif, dans un manchon métallique de même longueur et de diamètre convenable, ainsi le rat, dont la tête est libre, ne peut déchirer le sparadrap pour se libérer (Figures 1 et 2). Afin que la circulation au niveau des pattes ne soit pas freinée, le sparadrap est simplement enroulé autour du membre, sans compression, car il adhère au pelage et le diamètre du manchon métallique lui permet de coulisser légèrement. La queue est également attachée au grillage.

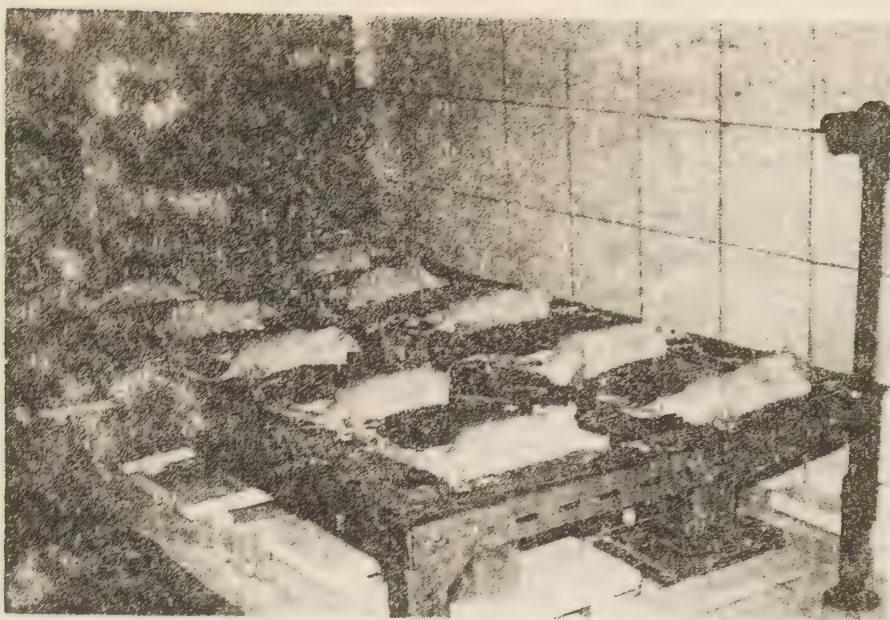


Figure 1 - Vue générale du dispositif de contrainte

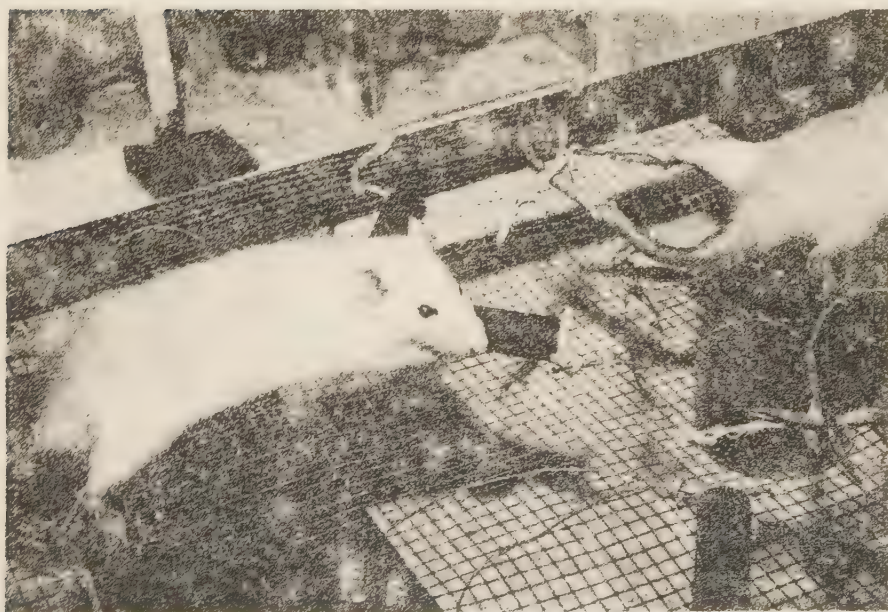


Figure 2 - Détail du dispositif de contrainte

DISPOSITIF DE RECUEIL DES URINES

Nous avons été amené à utiliser pour la séparation des urines des fèces un dispositif amélioré dérivé de ceux couramment utilisés à cet usage.

Il s'agit d'un ensemble en verre borosilicaté (Figure 3) comprenant à la partie supérieure, une sphère soudée à un cylindre, se terminant à la partie inférieure par une partie effilée. La partie cylindrique porte 3 picots permettant de poser l'ensemble sur le col d'un erlenmeyer sans avoir à effectuer de centrage (Figure 4). Les matières fécales qui heurtent la partie supérieure sont déviées tandis que l'urine coule de la partie sphérique jusqu'à la partie effilée et tombe dans le récipient proprement dit. L'évaporation de l'urine ainsi recueillie est très faible car le dispositif obture presque complètement le col de l'erlenmeyer. Nous avons, en effet, retrouvé 24 heures après l'y avoir mis, 0,90ml sur 1ml d'acide acétique; or l'acide acétique destiné à assurer un pH acide est plus volatil que l'urine.

L'originalité du dispositif est due à la possibilité de le poser directement sur le récipient de recueil. Ainsi est évité tout système d'attache entre le dispositif et les accessoires supérieurs et inférieurs, système qui nuit à une séparation complète entre les urines et les fèces.

Cet ensemble a été réalisé pour nos besoins et s'adapte de façon commode sur des erlenmeyers de 50ml de fabrication industrielle. Sa composition en verre borosilicaté lui assure une grande solidité. De taille réduite et de prix de revient modéré, il peut être réalisé en un assez grand nombre d'exemplaires. Nous avons ainsi pu effectuer simultanément les expérimentations sur une vingtaine d'animaux.

TEMOINS

Les animaux témoins passent la durée de l'épreuve dans des cages à métabolisme cylindriques ^{*}, en fil d'acier inoxydable, posées sur des entonnnoirs en plastique et équipées du même dispositif de recueil que les animaux contraints. Les rats ont été à plusieurs reprises habitués à ces cages la semaine précédant l'expérimentation. Nous avons vérifié que le volume intérieur alloué à l'animal est supérieur au volume minimum entraînant des ulcérations (BONFELS et coll., 1960)

* LOUIDUFOUR, 5 Rue Le Regrattier, Paris 5°

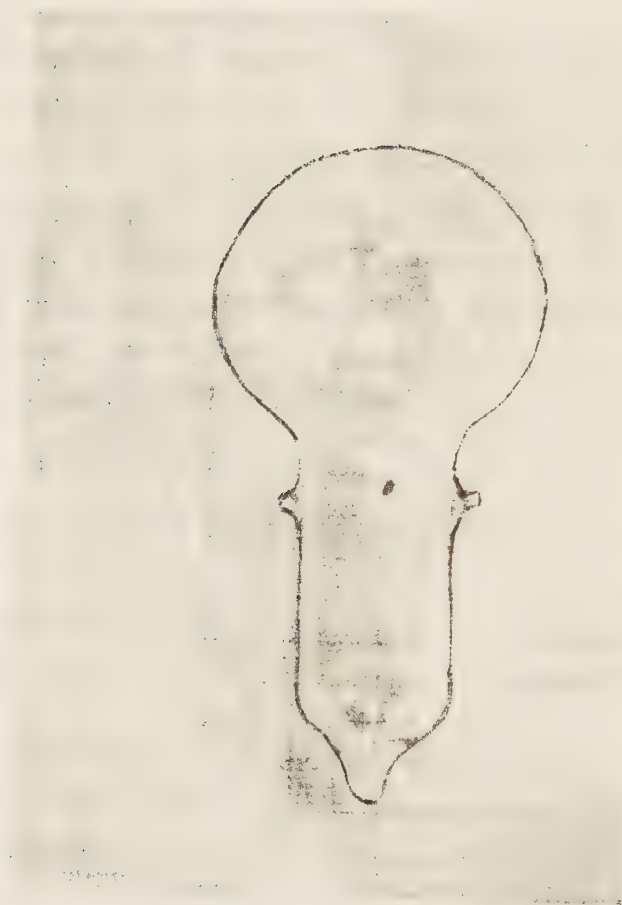


Figure 3 - Dispositif de recueil

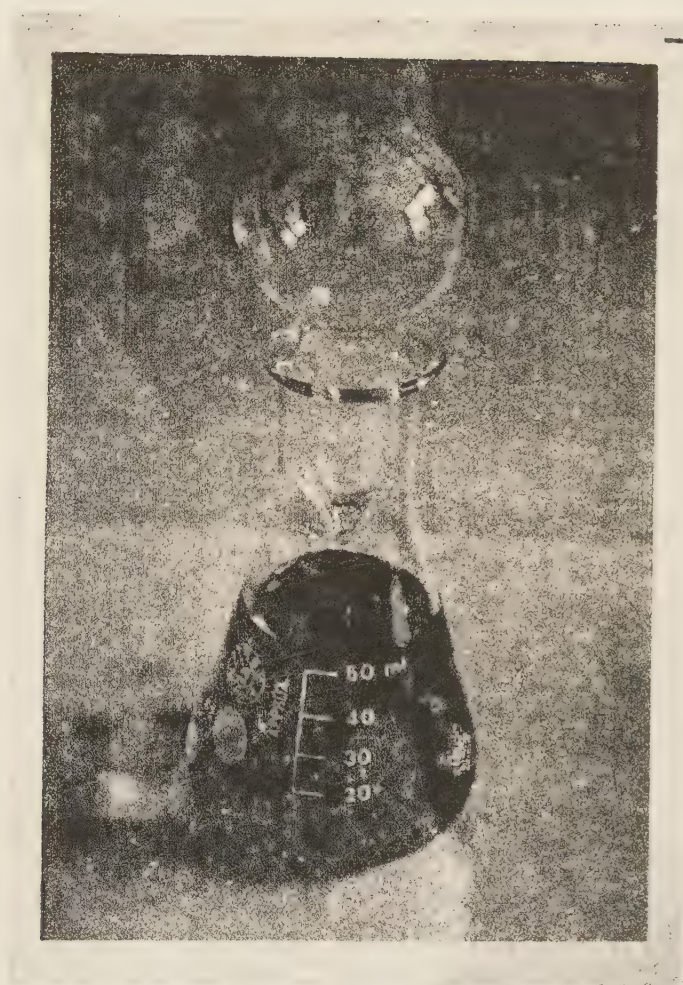


Figure 4 - Ensemble du dispositif de recueil

CHOIX DES ANIMAUX ET MODALITES D'ELEVAGE

Nous nous sommes limité à l'étude des répercussions de l'agression réalisée par la contrainte ulcérogène chez le Rat blanc Rattus norvegicus, variété albinos, de souche Wistar, élevé de façon conventionnelle *. La période d'adaptation à l'animalerie est au minimum de 15 jours. La température y est de +24°C et l'éclairage artificiel fonctionne de 7 heures à 19 heures. Les rats ont accès à l'eau ordinaire et à un régime équilibré en vitamines ** dont l'analyse partielle a fourni les résultats suivants en g pour cent grammes : humidité 13,5 , cendres 5,2 , chlorures 0,67 , sodium 0,34 , potassium 0,74 , calcium 0,81 , magnésium 0,13 , phosphore 0,55. Ils sont groupés par cages de 6 à 10 animaux de telle sorte que chaque cage puisse ensuite être considérée comme "un bloc" dans l'analyse statistique des résultats.

DEROULEMENT DE L'EPREUVE

A la sortie de la cage d'élevage, tous les animaux sont anesthésiés légèrement à l'éther éthylique afin de faciliter la pose du sparadrap et la fixation des rats contraints, puis pesés. L'anesthésie provoque régulièrement l'élimination de l'urine présente dans la vessie, ce qui nous permet de connaître l'heure de départ qui sera prise en compte pour l'étude de la diurèse. Les rats reçoivent ensuite par voie sous-cutanée 2,5ml p.cent grammes de leur poids de chlorure de sodium isotonique. Nous mettons alternativement les témoins libres dans les cages à métabolisme et les contraints sur le bâti. L'affectation d'un animal à un groupe expérimental est faite de façon casualisée. Lorsque l'épreuve se termine, nous nous assurons de l'absence d'urine dans la vessie, par une pression légère au niveau de la région sus-pubienne.

Nous retirons l'animal de sa cage ou du bâti et nous effectuons la deuxième pesée qui nous donne par différence la perte pondérale pendant l'épreuve. Nous tenons compte du poids de chlorure de sodium injecté au départ, dans nos calculs .

Après une seconde anesthésie à l'éther, nous effectuons une laparotomie, une prise de sang à l'aorte abdominale ainsi que différents prélèvements d'organes (estomac, surrénales). L'animal est ensuite sacrifié par surdosage d'anesthésique.

* Centre de sélection des animaux de laboratoire du C.N.R.S., 45-ORLEANS LA SOURCE et SODELABO, 61-CONDE SUR HUISNE

** Ratigène, A.F.C., 03-COMMENTRY

Examen des estomacs

Chaque estomac est rapidement lavé avec du chlorure de sodium isotonique à $+37^{\circ}\text{C}$ puis ouvert longitudinalement le long de la grande courbure et étalé de telle sorte qu'il ne reste aucun repli susceptible de masquer une ulcération.

L'examen est pratiqué à l'oeil nu avec l'aide d'une loupe binoculaire de grossissement 16 si nécessaire. Chaque estomac est numéroté avant d'être soumis au jugement de plusieurs examinateurs dont la majorité ne connaît pas le plan expérimental retenu. La moyenne des résultats obtenus pour chaque estomac est le résultat final individuel. Nous avons, en effet, adopté une notation par tout ou rien (BONFILS et coll., 1959 a) et par établissement de l'index ulcéreux (SINES, 1962). De plus, dans certains cas, nous avons pris des clichés de chaque estomac afin de pouvoir juger globalement de l'effet d'un traitement portant sur plusieurs séries expérimentales qui s'échelonnent dans le temps. La validité de cette façon d'opérer a été vérifiée récemment chez cet animal dans une étude particulièrement approfondie par SCHMIDT et KLOPFER (1965) et SCHMIDT et PECKHAM (1968).

TRAITEMENT DES PRELEVEMENTS DESTINES AUX ANALYSES BIOCHIMIQUES

Les prélèvements sanguins recueillis sur héparinate de lithium sont centrifugés et le plasma surnageant est réparti dans des tubes en plastique, bouchés hermétiquement et portés immédiatement à $+4^{\circ}\text{C}$.

Pour les besoins de certaines déterminations (acide ascorbique, catécholamines) un pH acide est maintenu au niveau des urines par 0,5ml d'acide chlorhydrique ou 1ml d'acide acétique, ajouté avant le début du recueil. Le volume urinaire est donné par la différence de poids des erlenmeyers avant et après l'épreuve. Nous négligeons la densité réelle des urines et nous avons vu précédemment que l'évaporation est faible. Un rinçage soigneux des cages à métabolisme et des dispositifs de recueil est ensuite effectué en pulvérisant un brouillard d'eau distillée au moyen d'un vaporisateur destiné à révéler les chromatographies. Ce rinçage n'introduit pas une trop grande dilution des urines malgré son efficacité. Celles-ci sont complétées avec de l'eau distillée à un volume donné et réparties après homogénéisation dans deux tubes en plastique dont l'un est porté à $+4^{\circ}\text{C}$ pour les déterminations immédiates et dont l'autre est placé à -20°C en vue d'une utilisation ultérieure.

METHODES BIOCHIMIQUES

Nous avons retenu les méthodes les plus éprouvées en usage dans les laboratoires de Biologie clinique et indiquons, dans les chapitres correspondants, les techniques moins habituelles ou certains détails imposés par notre matériel.

Plasma et Urines

Nous avons fait appel, selon les cas, à des microméthodes manuelles ou automatisées qui permettent d'obtenir un ionogramme avec seulement 50 à 100 microlitres de plasma (AYMARD, 1970).

Le sodium et le potassium sont évalués par photométrie de flamme. La calcémie et la magnésémie sont déterminées par absorption atomique (ROUSSELET 1966). Par colorimétrie nous évaluons la phosphatémie (MABRY et coll., 1966), la réserve alcaline (AYMARD, 1970), la créatinémie (CHASSON et coll., 1961) et le pH par électrométrie.

Nous avons utilisé les mêmes méthodes pour les urines en modifiant les prises d'essai pour nous placer dans les conditions optimales.

ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

Les plans expérimentaux ainsi que les différents tests statistiques utilisés sont décrits dans un manuel de statistique appliquée à la Biologie (LISON, 1958). La répartition des animaux dans les cages, leur affectation aux différents groupes, ont été prévues en vue d'une exploitation aussi efficace que possible de l'expérimentation entreprise. Plusieurs expériences, réalisées de façon strictement similaires, sont éventuellement regroupées afin que les variations observées atteignent le niveau de significativité requis en Biologie, au minimum une probabilité de 95 pour 100. Les comparaisons entre les pourcentages d'ulcères sont effectuées en utilisant le test du "chi carré" corrigé pour les faibles échantillons. L'analyse de variance nous a fourni le test "F" pour la comparaison des moyennes entre plusieurs groupes. Dans certains cas l'analyse en "Blocs casualisés" est utilisée lorsque la variabilité entre les expériences devient très élevée.

P R E M I E R E P A R T I E

CARACTERISATION DE L'AGRESSION PAR L'ETUDE DES EXCRETIONS URINAIRES

DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES AU COURS DE LA CONTRAINTE ULCEROGENE

CHAPITRE I

ETUDE CHEZ LE RAT MALE

Afin d'analyser les manifestations de la contrainte ulcérigène par l'étude des excrétions urinaires, nous avons réalisé des épreuves de 3, 6 et 24 heures. En effet, 6 et 24 heures de contrainte sont des durées classiquement retenues (BONFILS et coll., 1959 a ; MARTINDALE et coll., 1960). Les résultats obtenus nous ont amené à ramener la durée de l'étude à 3 heures afin de préciser l'évolution des excrétions au commencement de la contrainte

Pour faciliter l'exposition des résultats, nous groupons les trois épreuves en fonction de chaque élément étudié. Les bilans urinaires sont exprimés en quantités excrétées pour 100 grammes de poids corporel pendant la période envisagée. Cela permet une comparaison plus commode entre les différentes séries et une confrontation plus facile avec les résultats des autres auteurs.

Le choix de l'élimination comme mode d'expression, par opposition à la concentration souvent utilisée, nous est dicté par la nécessité de rendre compte du travail réellement effectué au niveau rénal pendant la période de métabolisme étudiée (ROUGIER et BABIN, 1970).

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les animaux contraints sont attachés sur un bâti en position ventrale de façon à permettre le recueil des urines. Les rats témoins sont placés simultanément dans des cages à métabolisme. Le détail des manipulations a été précédemment exposé au niveau des Méthodes Expérimentales.

RESULTATS

Ulcères : Pour les animaux contraints, la fréquence des ulcères est de 100 pour cent en 24 heures, 75 pour cent en 6 heures et 61 pour cent en 3 heures (Tableaux I, III, V). Les témoins ne présentent pas d'altération visible de leur muqueuse gastrique.

Perte pondérale : La contrainte accroît la perte pondérale de façon statistiquement significative : -19 pour cent en 24 heures, -139 pour cent en 6 heures et -93 pour cent en 3 heures, par rapport aux témoins libres .

Matières fécales : Elles sont très augmentées : +340 pour cent après 3 heures de contrainte, +1000 pour cent après 6 heures.

Diurèse : Elle s'accroît de façon significative après l'épreuve de 24 heures (+15 pour cent); cette variation est plus importante après 6 heures (+157 pour cent) et 3 heures (+225 pour cent) (Tableaux II, IV, VI et Figures 5, 6 et 7).

Créatininurie : La créatinine urinaire est abaissée significativement après 24 heures (-17 pour cent) et 6 heures de contrainte (-6 pour cent) mais elle reste inchangée lorsque la durée est de 3 heures.

Chlorures et Sodium : Ils présentent des variations parallèles et statistiquement significatives : abaissement après 24 heures (Cl^- -18 pour cent, Na^+ -35 pour cent), augmentation après 6 heures (Cl^- +33 pour cent, Na^+ +55 pour cent) et 3 heures (Cl^- +29 pour cent, Na^+ +37 pour cent).

Potassium : La kaliurie est inchangée après 24 heures mais s'accroît après 6 heures (+21 pour cent) et 3 heures (+33 pour cent).

Calciurie : Diminuée de façon légère et non significative après 24 heures (-11 pour cent) et 6 heures (-11 pour cent), elle est par contre augmentée significativement après 3 heures (+57 pour cent).

TABLEAU I
Ulcères, perte pondérale et diurèse
après 24 heures de contrainte chez le Rat mâle

Données déterminées	Témoins (15)	Contraints (15)	Analyse Statistique
Rats porteurs d'ulcères	0	15	P < 0,001
Poids Initial g	225 $\pm$ 4,36	228 $\pm$ 4,73	Non Significatif
Perte pondérale g p.cent	9,82 $\pm$ 0,312	11,7 $\pm$ 0,605	P < 0,05
Volume urinaire ml p.cent	6,01 $\pm$ 0,254	6,90 $\pm$ 0,405	P < 0,05

$\bar{x} \pm s_m$ () Nombre d'animaux

TABEAU II

Excrétions urinaires après 24 heures de contrainte chez le Rat mâle

Données déterminées	Témoins (15)	Contraints (15)	Analyse Statistique
Volume urinaire ml p.cent	6,01 $\pm$ 0,254	6,90 $\pm$ 0,405	P < 0,05
Créatinine μ g p.cent	3020 $\pm$ 76,2	2500 $\pm$ 86,3	P < 0,001
Chlorures μ Eq p.cent	853 $\pm$ 13,9	703 $\pm$ 52,7	P < 0,01
Sodium μ Eq p.cent	867 $\pm$ 14,6	638 $\pm$ 62,1	P < 0,001
Potassium μ Eq p.cent	581 $\pm$ 22,7	525 $\pm$ 30,9	Non Significatif
Calcium μ g p.cent	412 $\pm$ 35,0	376 $\pm$ 63,5	Non Significatif
Magnésium μ g p.cent	1450 $\pm$ 79,6	1150 $\pm$ 110	P < 0,05
Phosphates μ g p.cent	9440 $\pm$ 428	12550 $\pm$ 884	P < 0,01

$\pm$ m - s m

() Nombre d'animaux

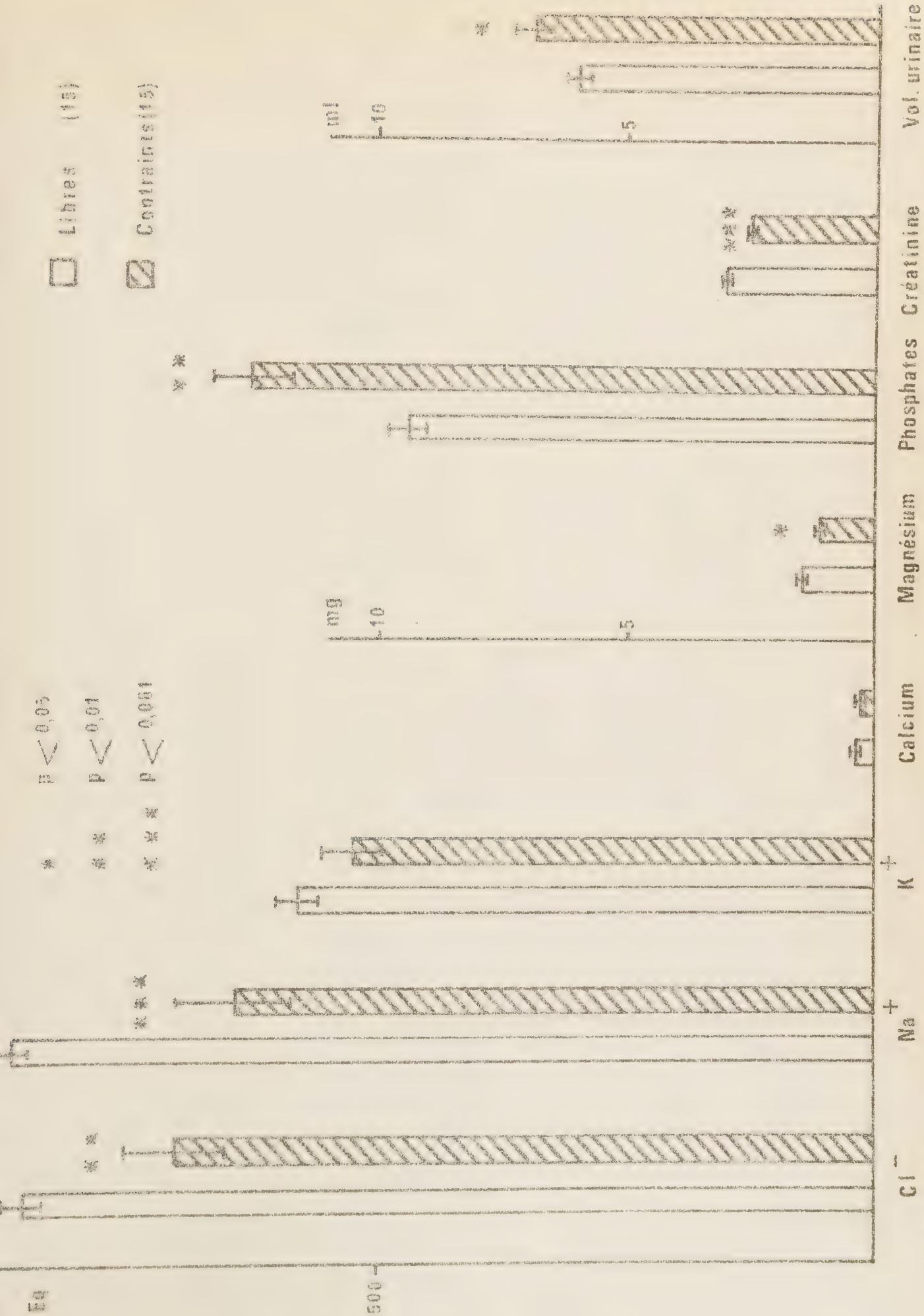


Figure 5 - Excrétions urinaires après 24 heures de contrainte chez le Rat mâle, pour cent grammes de poids corporel

TABEAU III
Ulcères, perte pondérale et diurèse
après 6 heures de contrainte chez le Rat mâle

Données déterminées	Témoins (37)	Contraints (41)	Analyse Statistique
Rats porteurs d'Ulcères	0	31	P < 0,001
Poids initial g	160 ± 3,47	193 ± 3,31	P ~ 0,05
Perte pondérale g p.cent	3,35 ± 0,229	8,00 ± 0,305	P < 0,001
Matières fécales g p.cent	0,37 ± 0,048	1,63 ± 0,096	P < 0,001
Volume urinaire ml p.cent	1,99 ± 0,125	5,13 ± 0,159	P < 0,001

$\begin{matrix} + \\ m - s \\ m \end{matrix}$ () Nombre d'animaux

TABLEAU IV
Excrétions urinaires après 6 heures de contrainte chez le Rat mâle

Données déterminées	Témoins (37)	Contraints (41)	Analyse Statistique
Volume urinaire ml p.cent	1,99 ± 0,125	5,13 ± 0,159	P < 0,001
Créatinine µg p.cent	513 ± 7,79	479 ± 11,4	P < 0,05
Chlorures µEq p.cent	371 ± 15,1	493 ± 19,4	P < 0,001
Sodium µEq p.cent	295 ± 13,6	459 ± 19,9	P < 0,001
Potassium µEq p.cent	240 ± 8,76	290 ± 8,31	P < 0,001
Calcium µg p.cent	406 ± 33,3	362 ± 31,1	Non Significatif
Magnésium µg p.cent	734 ± 27,9	753 ± 29,1	Non Significatif
Phosphates µg p.cent	1450 ± 75,1	2070 ± 57,4	P < 0,001

$\bar{m} \pm s_m$ () Nombre d'animaux

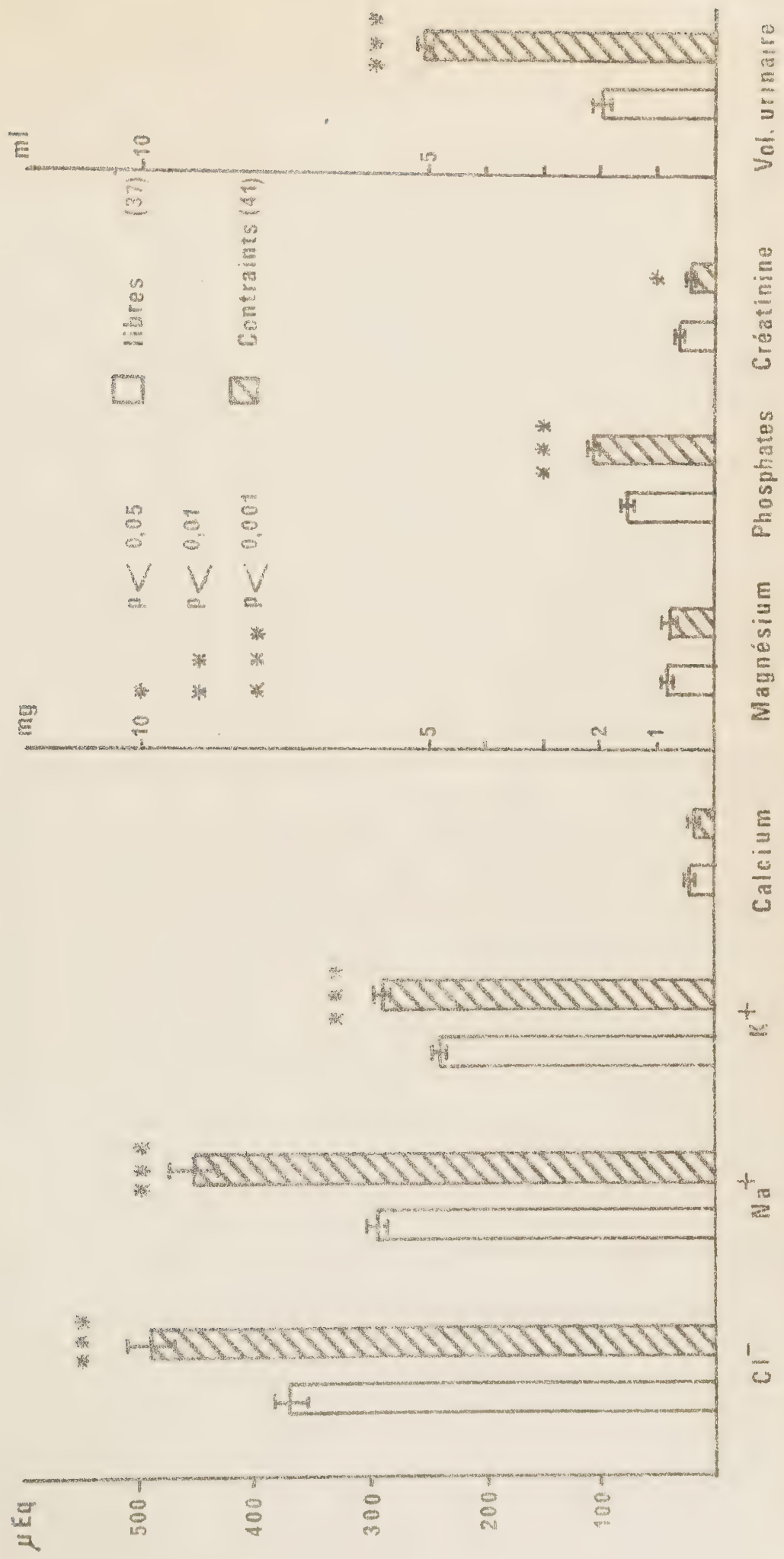


Figure 6 - Excrétions urinaires après 6 heures de contrainte chez le Rat mâle, pour cent grammes de poids corporel

TABLEAU V
Ulcères, perte pondérale et diurèse
après 3 heures de contrainte chez le Rat mâle

Données déterminées	Témoins (36)	Contraints (36)	Analyse Statistique
Rats porteurs d'Ulcères	0	22	P < 0,001
Poids initial g	185 ± 1,97	183 ± 2,25	Non Significatif
Perte pondérale g p.cent	2,85 ± 0,166	5,50 ± 0,283	P < 0,001
Matières fécales g p.cent	0,178 ± 0,020	1,98 ± 0,186	P < 0,001
Volume urinaire ml p.cent	0,805 ± 0,081	3,01 ± 0,145	P < 0,001

$\bar{m} \pm s_m$ () Nombre d'animaux

TABEAU VI

Excrétions urinaires après 3 heures de contrainte chez le Rat mâle

Données déterminées	Témoins (36)	Contraints (36)	Analyse Statistique
Volume urinaire ml p.cent	0,805 ± 0,0810	3,01 ± 0,145	P < 0,001
Créatinine µg p.cent	383 ± 15,0	414 ± 10,0	Non Significatif
Chlorures µEq p.cent	188 ± 11,40	243 ± 17,0	P < 0,025
Sodium µEq p.cent	107 ± 9,60	146 ± 15,4	P < 0,05
Potassium µEq p.cent	156 ± 9,29	208 ± 10,7	P < 0,001
Calcium µg p.cent	260 ± 35,6	410 ± 49,1	P < 0,05
Phosphates µg p.cent	499 ± 76,5	450 ± 75,5	Non Significatif

$m \pm s_m$ () Nombre d'animaux

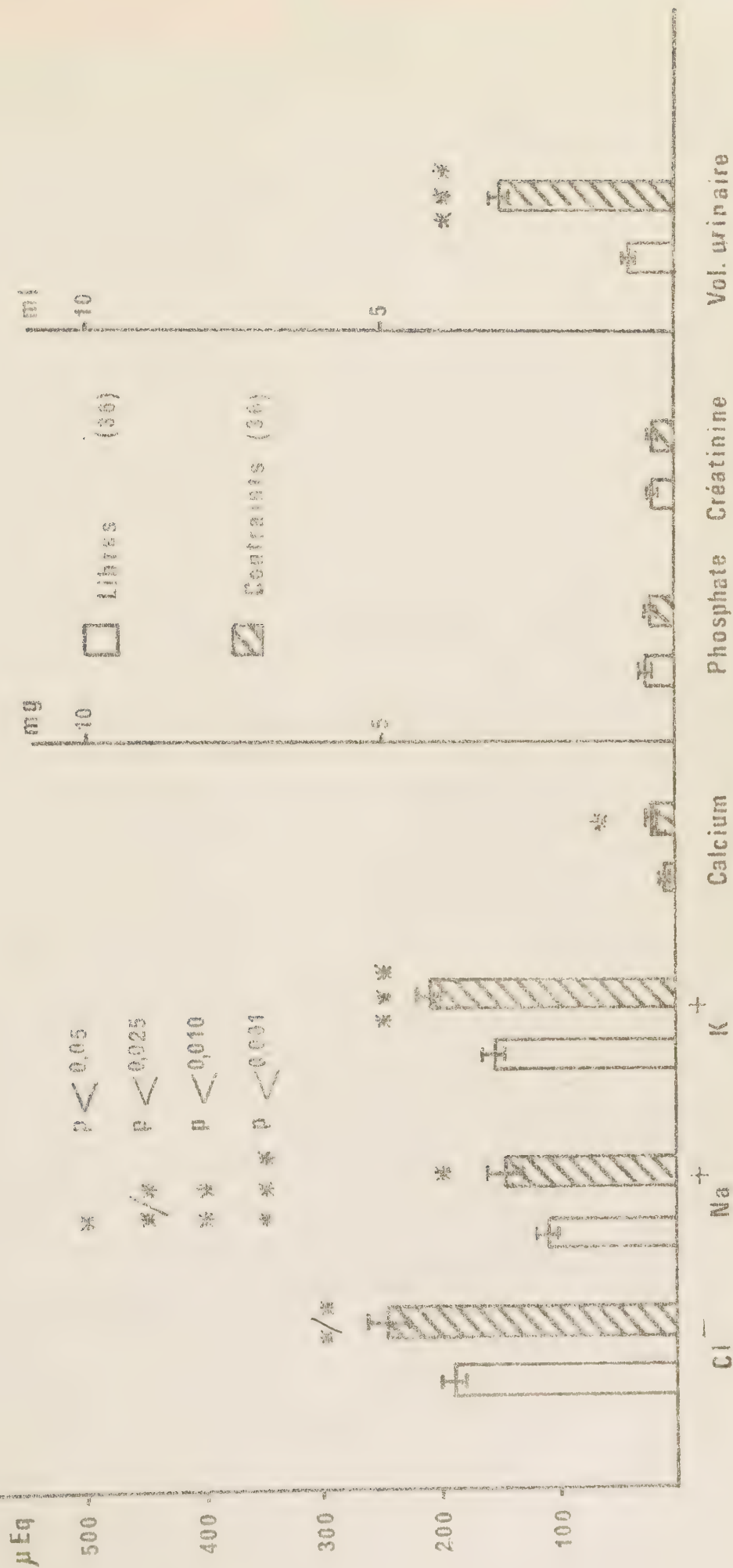


Figure 7 - Excrétions urinaires après 3 heures de contrainte chez le Rat mâle, pour cent grammes de poids corporel

Magnésium : Il s'abaisse significativement après 24 heures (-21 pour cent) tandis que son excrétion après 6 heures reste inchangée.

Phosphates : La phosphaturie s'élève de façon très significative après 24 heures (+33 pour cent) et 6 heures de contrainte (+43 pour cent). Elle n'est pas modifiée après une durée de 3 heures.

La contrainte ulcérogène chez le Rat mâle entraîne des modifications importantes des excrétions urinaires qui dépendent de la durée de la contrainte.

Après 24 heures, nous observons simultanément une augmentation de la diurèse et de la phosphaturie et une diminution de l'excrétion de la créatinine et de la plupart des ions Cl^- , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} .

Après 6 heures de contrainte, nous notons, comme précédemment, un abaissement de la créatininurie et une augmentation de la diurèse et de la phosphaturie; par contre les excrétions des ions Cl^- , Na^+ , K^+ sont accrues.

Après l'épreuve de 3 heures, la créatininurie n'est pas modifiée, l'excrétion de l'eau et des ions Cl^- , Na^+ , K^+ , Ca^{++} est très augmentée. Seule la phosphaturie ne présente pas de variation significative.

DISCUSSION

1- Contrainte et agression

Ulcères : Les ulcères sont localisés sur la portion glandulaire de l'estomac (Figures 8 et 9). Ils sont généralement hémorragiques, de couleur noirâtre et répartis sous forme de stries selon l'axe des courbures. Leur nombre est variable selon les animaux pour une durée donnée. Des perturbations capillaires précèdent l'apparition des ulcérations elles ont reçu le nom de puits capillaires "vasodilatations intenses des capillaires verticaux intramuqueux qui font communiquer directement les vaisseaux de la sous-muqueuse avec la lumière gastrique, après rupture de la couche cellulaire la plus superficielle" (BONFILS et coll., 1959,b).

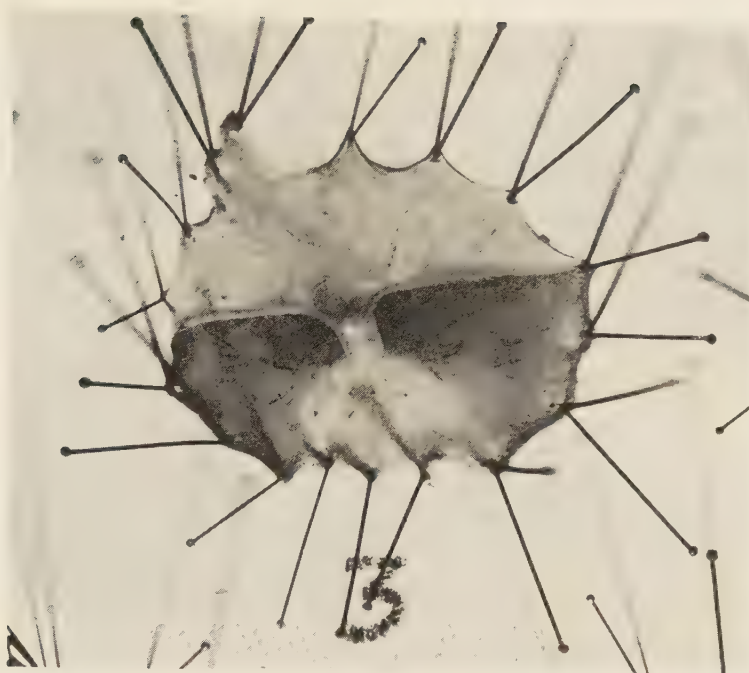


FIGURE 8. — Aspect de l'estomac d'un animal témoin.



FIGURE 9. — Aspect de l'estomac d'un animal après 24 heures de contrainte.

La fréquence des ulcères que nous observons, 100 pour cent en 24 heures, 75 pour cent en 6 heures et 61 pour cent en 3 heures, rend compte de l'efficacité du dispositif expérimental retenu. Elle est légèrement supérieure à celle obtenue par BONFILS et coll. (1959 a), avec des animaux de même poids (86 pour cent en 24 heures et 60 pour cent en 7 heures). Cette différence du nombre des ulcères pourrait provenir du dispositif de contrainte utilisé : animal attaché solidement à un bâti ou moulé dans un grillage. D'ailleurs l'emprisonnement dans un tube métallique de diamètre approprié provoque la formation d'ulcères en proportion encore différente (LAMBERT et coll., 1967): 62 pour cent en 24 heures.

Une relation linéaire a été décrite entre la fréquence d'ulcération et la diminution de l'espace alloué à l'animal (BONFILS et coll., 1960) le volume de restriction le plus faible correspond au volume de l'animal (180ml pour 170g) limité par le corselet grillagé.

L'efficacité de notre dispositif, supérieure à celle fournie par le système du corselet, pourrait être due au conflit psychologique réalisé chez l'animal par la présence simultanée de l'impossibilité de se déplacer et de l'apparente liberté que fournit l'absence de cage. Chaque type de contrainte fait intervenir différents stimuli psychologiques dont la part est variable selon les dispositifs (MARTIN et coll., 1969).

Perte pondérale : La diminution du poids évalue de façon globale les perturbations cellulaires et tissulaires. Elle caractérise toute agression. Au cours de la contrainte elle est supérieure à celle observée chez les témoins et s'accroît avec la répétition de l'expérimentation (BONFILS et coll., 1960). Pour l'épreuve en 24 heures, nos résultats s'accordent avec ceux des auteurs précédents. Un écart accru est visible entre les animaux libres et contraints, pour les durées courtes (3 et 6 heures).

Matières fécales : Une augmentation du niveau émotionnel s'accompagne chez le Rat de la production accrue de fèces. Cette réaction constitue d'ailleurs un test classique de psychophysiologie (VERNET-MAURY et coll., 1967). Elle est particulièrement notable au cours de la contrainte de 3 heures ou de 6 heures. L'évaporation qui fausse l'évaluation pondérale ne nous a pas permis de donner des chiffres pour l'épreuve de 24 heures mais la différence entre les contraintes et les témoins est cependant très nette.

2) Contrainte et activité motrice

La principale caractéristique de la contrainte est de priver le Rat, animal très actif, de sa liberté de mouvement. Cependant, il n'est pas pour cela dépourvu d'activité motrice: il se débat en effet vigoureusement pour se libérer. L'étude de la réaction motrice permet de noter la succession de trois stades (BONFILS et coll., 1960) :

- une agitation permanente et désordonnée dès le réveil suivant la fin de l'anesthésie, avec des contractions des muscles de tout le corps et des mouvements violents de la tête et des pattes.
- une agitation intermittente exacerbée, pendant de courts instants avec des périodes de repos entre les accès. Ce comportement s'observe le plus souvent pendant les 7 premières heures de la contrainte.
- Une agitation réduite si l'épreuve se prolonge, mais l'animal retrouve sa motricité rapidement après sa remise en liberté.

Ainsi la contrainte chez l'animal mérite peu la deuxième appellation qui lui est quelquefois donnée d'agression par immobilisation, laissant à penser que l'immobilité est à l'origine des manifestations pathologiques observées. La contrainte, loin de supprimer les mouvements de l'animal provoque au contraire une activité motrice généralisée et discontinue.

Les modifications biochimiques observées au cours de la contrainte pourront donc être rapportées aux variations des niveaux d'émotivité et d'activité motrice des animaux.

Diurèse : L'augmentation du volume urinaire est un phénomène constant que nous retrouvons au cours des trois périodes étudiées, elle est cependant beaucoup plus importante après 3 heures et 6 heures de contrainte.

Parmi les agressions qui ont pour origine un agent physique, l'augmentation de gravité, réalisée par centrifugation continue chez le Rat, produit une augmentation de la diurèse dès le second jour de l'expérience (BENGÉLE, 1969; BENGÉLE et coll., 1969). Une stimulation acoustique de basse fréquence (150 c/s) sous une intensité de 98 décibels, pendant une heure, provoque un accroissement du volume urinaire, chez le Rat (OGLE et LOCKETT, 1966); une fréquence élevée (20 kc/s) conduit également au même résultat (OGLE et LOCKETT, 1968). Une agression mixte associant bruit, lumière et agitation mécanique des cages provoque une excrétion urinaire accrue dès la première exposition (ROSECRANS et coll., 1966).

Chez l'Homme, l'exercice musculaire est généralement exempt de tout phénomène d'agression psychologique, contrairement à celui imposé dans l'expérimentation animale. Il s'accompagne le plus souvent d'une réduction de la diurèse : chez 15 sportifs effectuant 3 heures d'exercice, en absence de toute compétition, le volume urinaire est réduit au tiers par rapport aux 3 heures précédentes qui servent de contrôle (DEC et PITASZ, 1965). Une élévation de la diurèse est notée dans quelques cas chez des sujets s'exerçant au cycloergomètre (AURELL et coll., 1967).

Nous pensons donc que l'augmentation de la diurèse après chaque période de contrainte chez le Rat est une conséquence de l'agression que constitue la contention pour un animal actif.

Créatinine : Comme chez l'Homme, la créatinine reflète chez le Rat le fonctionnement rénal. L'élimination de la créatinine est constante, si la composition du régime en acides aminés ne varie pas (GRIBETZ et coll., 1955). L'observation d'une diminution de la créatininurie associée à une variation parallèle des autres constituants urinaires est souvent le signe que la totalité des urines n'a pas été recueillie. Nous n'avons rencontré ce cas que rarement et il s'agissait alors d'un défaut de positionnement du dispositif de recueil sous l'animal ou sous la cage. De tels résultats n'ont pas été pris en compte.

Chez le rat mâle, après 6 ou 24 heures de contrainte, la créatinine urinaire s'abaisse significativement. Elle est, par contre, inchangée après l'épreuve en 3 heures. L'abaissement de la créatininurie s'accompagnant d'un accroissement de la diurèse, nous sommes donc certain que cette diminution n'est pas due à une erreur expérimentale. Dans le cas de l'agression réalisée par cantrifugation continue chez le Rat, la créatinine urinaire ne varie pas malgré l'accroissement de la diurèse (BENGÉLE, 1969) mais les animaux, surveillés grâce à un circuit de télévision, sont au repos dans leurs cages.

En effet, chez cet animal, un exercice quotidien forcé entraîne une diminution de la créatininurie (BROWNE et coll., 1939). De même, chez l'Homme l'activité physique s'accompagne souvent d'une diminution de l'irrigation rénale et d'une baisse de la filtration glomérulaire (ROUGIER et BABIN, 1970) : la créatinine urinaire diminue légèrement chez des sportifs après 3 heures d'exercice (DEC et PYTASZ, 1965). Nous pensons donc que l'exercice musculaire, présent surtout au cours des six premières heures de la contrainte du rat mâle est la cause de la diminution de la créatinine visible après l'épreuve de 6 heures et qui s'accroît avec la poursuite de l'expérience.

Chlorures et sodium : Nous envisageons ces deux éléments simultanément bien que les mécanismes rénaux d'élimination soient distincts. En effet, l'évolution de leur excrétion au cours de la contrainte est parallèle. L'augmentation du chlore et du sodium est nette après 3 heures et 6 heures de contrainte. Nous retrouvons ce type de réponse chez le Rat après stimulation acoustique (OGLE et LOCKETT, 1966 et 1968); il s'agit là d'une agression de courte durée (1 heure ou 2 heures) comparable à celle de la contrainte étudiée. Une exposition à un champ magnétique artificiel provoque chez la Souris une augmentation de l'excrétion du sodium (HANNEMAN, 1967). Une stimulation électrique intermittente, chez la Tortue, conduit à une accroissement de l'excrétion du sodium dans le milieu aquatique où elle vit (SPIGEL et RAMSAY, 1969).

Tous ces faits permettent de rapporter à l'agression, les variations d'excrétion du chlore et du sodium après 3 heures et 6 heures de contrainte. En effet, l'exercice musculaire paraît plutôt diminuer l'excrétion du sodium et du chlore : chez l'Homme, la natriurie baisse de 74 pour cent et la chlorurie de 66 pour cent après 3 heures d'exercice (DEC et PYTASZ, 1965); après un exercice au cycloergomètre, le sodium urinaire est diminué de 54 pour cent (AURELL et coll., 1967).

La diminution de l'excrétion du sodium et du chlore survenant chez l'animal contraint au cours de l'épreuve de 24 heures pourrait donc être rapportée à l'influence retardée de l'activité musculaire, comme celle qui est observée chez le Rat le lendemain d'un exercice forcé (BROWNE et coll., 1939).

Potassium : L'excrétion du potassium augmente de façon nette et significative après 3 heures et 6 heures de contrainte, mais elle est peu modifiée après 24 heures de contrainte. L'accroissement visible après les deux plus courtes périodes peut s'expliquer par les effets conjugués de l'agression et de l'exercice musculaire : c'est le cas par exemple des stimulations auditives intenses chez le Rat (OGLE et LOCKETT, 1966), de l'action d'un champ magnétique intense chez la Souris (HANNEMAN, 1967), des chocs électriques répétés chez la Tortue, (SPIGEL et RAMSAY, 1969) qui provoquent une augmentation de la kaliurie. Une marche de 3 heures sur tapis roulant accroît également chez le Chien, l'excrétion du potassium urinaire de 300 p.cent (YOUNG et coll., 1962).

Cependant, on peut noter que, chez l'Homme, bien que l'hyperkaliurie soit très fréquemment notée après une activité musculaire intense, aucune variation significative n'est retrouvée après 45 minutes d'exercice au cycloergomètre (AURELL et coll., 1967). On assiste même à une diminution de l'excrétion après 3 heures d'exercices divers (DEC et PITASZ, 1965).

L'absence de variation que nous observons après la contrainte de 24 heures pourrait donc résulter de la succession d'une période d'hyperkaliurie visible en 3 et 6 heures, suivie d'une hypokaliurie dont l'origine serait l'activité musculaire. Nous ne pouvons cependant pas écarter l'hypothèse d'une rétention du potassium, chez un animal qui ne reçoit pas de nourriture pendant l'épreuve.

Calcium et magnésium : La calciurie s'élève après 3 heures de contrainte. Les excrétions du calcium et du magnésium ne sont pas modifiées après 6 heures de contrainte et s'abaissent après l'épreuve de 24 heures. Ces diminutions peuvent être rapprochées de la baisse de la créatinine urinaire pour laquelle nous avons évoqué la possibilité de l'intervention de l'activité musculaire. En effet, la calciurie est souvent abaissée après un exercice physique. Chez l'Homme, une marche rapide d'une heure suivie de 3 heures d'activité modérée entraîne une diminution de 60 pour cent de l'excrétion du calcium (HEATON et HODGKINSON, 1963); de même 3 heures d'athlétisme conduisent à une calciurie diminuée de 75 pour cent (DEC et PYTASZ, 1965).

L'excrétion du magnésium après exercice est moins connue, cependant la baisse observée après la contrainte de 24 heures est en accord avec la diminution observée après une activité musculaire, simultanément à celle du calcium (HEATON et HODGKINSON, 1963).

Nous pouvons, d'autre part, pour l'épreuve de 3 heures, rapprocher l'augmentation de la calciurie de celle décrite chez le Rat au cours de la phase d'alarme du syndrome général d'adaptation (SELYE, 1950). Chez la Souris, l'exposition à un champ magnétique intense conduit à une nette augmentation de la calciurie, proche du seuil de la significativité (HANNEMAN, 1967).

Des travaux récents, chez le Chien, montrent qu'il existe une corrélation positive entre l'excrétion du calcium et celle du sodium mettant en évidence un mécanisme de transport commun au niveau de l'anse de HENLE (ANTONIOU et coll., 1969). Etant donnée l'augmentation simultanée de l'excrétion du sodium que nous observons, l'influence de l'agression sur la diurèse et sur l'excrétion du sodium pourrait s'appliquer à la calciurie.

L'absence de variation significative après la contrainte de 6 heures pourrait donc résulter d'un équilibre entre l'action de l'agression favorisant l'hypercalciurie et l'influence opposée de l'exercice musculaire.

Phosphates : L'évolution de l'excrétion de cet élément est constante au cours de l'épreuve : pas de variation significative après 3 heures mais augmentation de la phosphaturie visible après 6 heures et 24 heures de contrainte. L'agression chez le Rat se traduit par une augmentation de l'excrétion des phosphates (SELYE, 1950). L'activité musculaire provoque des variations de la phosphaturie opposées selon les conditions expérimentales : chez l'Homme, après 45 minutes d'exercice au cycloergomètre, l'excrétion est augmentée de +160 pour cent (AURELL et coll., 1967); par contre, elle est diminuée de -35 pour cent après 3 heures d'exercices variés (DEC et PYTASZ, 1965).

Que le facteur en cause soit l'agression ou l'exercice musculaire, l'augmentation de la phosphaturie apparaissant après 6 heures de contrainte est un phénomène constant et caractéristique de la contrainte ulcérogène chez le Rat mâle.

CONCLUSION

Chez le rat mâle, la contrainte provoque outre la formation d'ulcères, des modifications importantes de l'excrétion de l'eau et des électrolytes. Au cours de l'épreuve de 3 heures et de 6 heures, les excrétions de l'eau et des ions sodium, chlore, potassium et calcium sont très augmentées. La phosphaturie s'accroît seulement après 6 heures de contrainte. Les conséquences sur le fonctionnement rénal de l'activité musculaire manifestée par le rat contraint, sont visibles dès l'épreuve de 6 heures au niveau de la créatininurie, qui diminue significativement, et après l'épreuve de 24 heures au niveau de l'excrétion de la créatinine et des ions sodium, chlore, calcium et magnésium. La diurèse et la phosphaturie sont cependant toujours accrues au cours de cette période. Notre expérimentation met donc en évidence par l'étude des excrétions urinaires, chez le rat mâle contraint, l'influence prépondérante de l'agression accompagnée de celle moins accusée de l'exercice musculaire.

CHAPITRE II

ETUDE CHEZ LE RAT FEMELLE

Après avoir mis en évidence au chapitre précédent les modifications entraînées par la contrainte au niveau de l'excrétion de l'eau et des électrolytes chez le Rat mâle, nous allons envisager le cas de la femelle. En effet, la sensibilité des animaux n'est pas la même suivant le sexe (KORANYI et ENDROCZI, 1962 : LAMBERT et coll., 1967); la fréquence des animaux porteurs d'ulcères est plus élevée chez la femelle après une épreuve de contrainte.

PROTOCOLE OPERATOIRE

Il est semblable à celui décrit précédemment.

RESULTATS

Ulcères : Au cours d'une expérience préliminaire, nous avons vérifié la sensibilité des rats femelles au dispositif expérimental choisi. Après 24 heures de contrainte, nous avons obtenu 100 pour cent d'animaux porteurs d'ulcères, avec un groupe de 18 rattes pesant en moyenne 170g.

Les expériences ultérieures ont été organisées pour connaître les répercussions de la contrainte sur les éliminations urinaires. Pour chaque essai de 3, 6 et 24 heures, nous avons utilisé 24 animaux (12 témoins et 12 contraints) de 175g environ et les résultats figurent sur les tableaux VII, VIII et IX.

TABEAU VII

Excrétions urinaires après 24 heures de contrainte chez le Rat femelle

Données déterminées	Témoins (12)	Contraints (12)	Analyse Statistique
Volume urinaire ml p.cent	4,96 ± 0,445	7,28 ± 0,534	P < 0,01
Créatinine µg p.cent	2520 ± 84,2	2540 ± 88,3	Non Significatif
Chlorures µEq p.cent	637 ± 33,0	771 ± 58,5	"
Sodium µEq p.cent	588 ± 42,9	598 ± 51,0	"
Potassium µEq p.cent	601 ± 38,5	595 ± 43,0	"
Calcium µg p.cent	565 ± 86,0	641 ± 88,1	"
Phosphates µg p.cent	9550 ± 552	13300 ± 595	P < 0,001

$m \pm s_m$ () Nombre d'animaux

TABEAU VIII

Excrétions urinaires après 6 heures de contrainte chez le Rat femelle

Données déterminées	Témoins (12)	Contraints (12)	Analyse Statistique
Volume urinaire ml p.cent	1,89 $\pm$ 0,256	4,57 $\pm$ 0,331	P < 0,001
Créatinine μ g p.cent	775 $\pm$ 37,3	831 $\pm$ 17,8	Non Significatif
Chlorures μ Eq p.cent	320 $\pm$ 29,9	511 $\pm$ 37,4	P < 0,001
Sodium μ Eq p.cent	219 $\pm$ 24,1	391 $\pm$ 33,3	P < 0,001
Potassium μ Eq p.cent	256 $\pm$ 26,0	324 $\pm$ 29,2	Non Significatif
Calcium μ g p.cent	419 $\pm$ 44,5	507 $\pm$ 87,1	"
Phosphates μ g p.cent	2430 $\pm$ 238	3950 $\pm$ 164	P < 0,001

$m \pm s_m$

() Nombre d'animaux

TABLEAU IX

Excrétions urinaires après 3 heures de contrainte chez 1e Rat femelle

Données déterminées	Témoins (12)	Contraints (12)	Analyse Statistique
Volume urinaire ml p.cent	0,820 $\pm$ 0,132	2,50 $\pm$ 0,212	P < 0,001
Créatinine μ g p.cent	372 $\pm$ 19,9	424 $\pm$ 15,4	Non Significatif
Chlorures μ Eq p.cent	178 $\pm$ 18,6	245 $\pm$ 23,9	P < 0,01
Sodium μ Eq p.cent	119 $\pm$ 16,4	149 $\pm$ 18,6	Non Significatif
Potassium μ Eq p.cent	154 $\pm$ 14,2	176 $\pm$ 19,8	Non Significatif
Calcium μ g p.cent	214 $\pm$ 30,1	315 $\pm$ 71,1	P < 0,05
Phosphates μ g p.cent	880 $\pm$ 125	1110 $\pm$ 118	Non Significatif

m $\pm$ s_m

() Nombre d'animaux

Diurèse : Elle est accrue de façon significative +48 pour cent en 24 heures, +142 pour cent en 6 heures, +205 pour cent en 3 heures.

Créatinine : La créatininurie ne subit pas de variation significative au cours des trois périodes envisagées.

Chlorures et sodium : L'excrétion de ces deux ions n'est pas modifiée après 24 heures de contrainte tandis qu'elle augmente de manière significative après l'épreuve en 6 heures (+60 pour cent pour Cl^- , +78 pour cent pour Na^+)

Potassium : L'excrétion du potassium ne varie pas après 24 heures de contrainte mais augmente légèrement de façon non significative après 6 heures (+26 pour cent) et 3 heures (+14 pour cent).

Calcium : La calciurie n'est pas modifiée après 24 heures de contrainte; elle s'accroît légèrement après l'épreuve en 6 heures (+21 pour cent) et davantage de façon significative (+47 pour cent) après 3 heures de contrainte.

Phosphates : La phosphaturie s'accroît de façon significative (+39 pour cent) après la contrainte de 24 heures. Il en est de même après l'épreuve en 6 heures (+63 pour cent). L'augmentation est déjà visible, bien que non significative (+26 pour cent) après 3 heures de contrainte.

Chez le rat femelle, au cours de la contrainte ulcérogène de 24 heures, nous observons donc une augmentation de la diurèse et de la phosphaturie, les autres éléments ne sont pas modifiés. Après une épreuve de contrainte de 6 heures l'accroissement de l'excrétion de l'eau et des phosphates est plus important, il est accompagné d'une augmentation de l'élimination des chlorures, du sodium, du potassium et du calcium. Après la contrainte la plus courte (durée = 3 heures), l'excrétion de l'eau, des chlorures, du sodium, du calcium, du potassium et des phosphates, s'accroît mais seules sont significativement augmentées les éliminations du chlore, du calcium et de l'eau.

DISCUSSION

Nous allons envisager tout d'abord les résultats qui sont semblables à ceux obtenus chez le Rat mâle.

Diurèse : Après la contrainte, nous obtenons chez la femelle, comme chez le mâle, une augmentation de la diurèse que la durée soit de 3, 6 ou 24 heures.

Cette augmentation est comparable après les épreuves de courte durée : 3 heures : +205 pour cent chez la femelle, +225 pour cent chez le mâle; 6 heures : +142 pour cent chez la femelle, +157 pour cent chez le mâle. Après la contrainte de 24 heures, l'accroissement est cependant plus net chez la femelle (+48 pour cent) que chez le mâle (+15 pour cent).

Phosphates : L'augmentation de la phosphaturie après la contrainte de 24 heures est semblable dans les deux sexes (+39 pour cent chez les femelles, +33 pour cent chez les mâles). L'excrétion est plus importante chez les femelles, après la contrainte de 6 heures (+63 pour cent) que chez les mâles (+43 pour cent); cela est déjà visible après l'épreuve en 3 heures où la phosphaturie, inchangée chez les mâles, présente déjà un accroissement de 23 pour cent chez les femelles.

Autres éléments : Nous pouvons considérer comme semblables les résultats obtenus dans les deux sexes après la contrainte de 3 heures pour la créatinine, le chlore, le sodium, le potassium, le calcium. La créatinine ne varie pas et l'excrétion du chlore et du calcium est accrue significativement. L'augmentation du sodium et du potassium urinaires chez les femelles est un peu plus faible que chez les mâles. Le petit nombre d'animaux étudiés (12), plus faible que celui des mâles (36), explique en partie que les résultats ne soient pas significatifs pour ces deux éléments chez les femelles.

Au cours de la contrainte de 6 heures, la créatininurie ne varie pas chez les femelles, elle diminue significativement chez les mâles. L'élimination des autres éléments, chlore, sodium, potassium, calcium, s'accroît de façon parallèle pendant la contrainte dans les deux sexes.

Après la contrainte de 24 heures, la créatinine urinaire n'est toujours pas modifiée chez la femelle tandis que la baisse de l'excrétion s'intensifie chez le mâle. Parallèlement à cette diminution, l'excrétion du chlore, du sodium et du calcium, baisse chez le rat mâle tandis que chez la femelle leur élimination n'est pas modifiée. Tous ces faits nous amènent à penser que l'abaissement de la créatininurie chez le mâle, décèle l'influence plus marquée de l'activité musculaire qui provoque également une diminution de l'excrétion du chlore, du sodium et du calcium.

CONCLUSION

Chez le rat femelle, les conséquences des phénomènes agressifs l'emportent sur celles de l'activité musculaire au niveau des excréctions urinaires.

En effet, nous observons au cours des épreuves de 3 et 6 heures, une excrétion accrue de l'eau et des ions chlore, sodium, potassium, calcium et phosphates. Par contre, après 6 heures de contrainte l'élimination de la créatinine n'est pas modifiée comme chez le rat mâle. Nous ne retrouvons pas après 24 heures d'épreuve, l'abaissement des excréctions de la créatinine et des principaux ions que nous avons précédemment décrit chez le mâle et attribué à l'activité musculaire manifestée par l'animal pendant la contrainte. L'augmentation de la diurèse et de la phosphaturie caractérise comme chez le rat mâle, l'influence de l'agression sur les excréctions urinaires.

CHAPITRE III

=====

ETUDE FRACTIONNEE DE LA CONTRAINTE DE 24 HEURES CHEZ LE RAT FEMELLE

Par des expériences de durée différente, nous avons pu mettre en évidence les modifications complexes des excréctions de l'eau et des électrolytes qui accompagnent la contrainte ulcérogène. Afin de préciser le déroulement dans le temps de ces variations qui s'observent pendant l'ulcérogénèse, nous avons réalisé au cours d'une même expérimentation, un recueil fractionné des urines. Notre choix s'est porté sur des rats femelles qui présentent surtout des modifications d'excrétion attribuables aux effets de l'agression, afin d'en mieux préciser le mode d'action.

PROTOCOLE OPERATOIRE

La contrainte de 24 heures a permis d'organiser 3 périodes de recueil, 0 à 3 heures, 3 à 6 heures, 6 à 24 heures, en fonction des expérimentations antérieures. De plus, pour connaître les niveaux d'excrétion des éléments retenus avant l'expérience proprement dite, nous avons étudié leur élimination chez l'animal pendant les trois heures qui précèdent le commencement des manipulations. Pour ce faire, les rattes étaient déjà placées depuis 24 heures dans des cages à métabolisme avec nourriture et eau. Chaque animal a subi ensuite le traitement réservé au groupe expérimental auquel il appartient, selon les modalités précisées lors de l'exposé des méthodes expérimentales. A la fin de l'épreuve, les animaux n'ont pas été sacrifiés mais replacés dans leurs cages à métabolisme d'origine. Nous envisagerons ultérieurement l'évolution des excréctions urinaires les jours qui suivent la levée de la contrainte.

RESULTATS

Ils figurent sur le tableau X et la figure 10 et sont exprimés en quantité excrétée par heure et par rat afin que nous puissions mieux suivre l'évolution des modifications. Les groupes étaient constitués de 12 témoins (poids moyen $175g \pm 5,30$) et 12 contraints (poids moyen $175g \pm 3,80$), (moyenne $\pm$ erreur type sur la moyenne).

Diurèse : La diurèse s'accroît davantage en 3 heures (+205 pour cent) que dans la période qui suit (+110 pour cent), elle n'est plus modifiée entre 6 et 24 heures de contrainte.

Créatinine : La créatininurie ne varie pas d'une façon significative au cours de la contrainte. La stabilité de cet élément avant l'épreuve et pendant les 3 périodes d'étude, chez les animaux témoins, permet de se rendre compte des conditions favorables réunies dans notre étude des excrétions urinaires.

Chlorures et sodium : L'augmentation de leur excrétion, visible après 3 heures, est surtout caractéristique entre 3 et 6 heures de contrainte. Au cours de la période suivante, il existe au contraire, chez les contraints, une diminution de l'excrétion du sodium statistiquement significative.

Potassium : L'excrétion du potassium est accrue après 3 heures de contrainte (+14 pour cent), l'augmentation atteint +50 pour cent entre 3 et 6 heures, mais au cours de la dernière période la variation change de sens et l'excrétion du potassium diminue.

Calcium : La calciurie est très augmentée après 3 heures de contrainte (+49 pour cent), entre 3 et 6 heures l'excrétion reste légèrement plus élevée chez les animaux contraints, entre 6 et 24 heures, il n'y a plus de différence significative avec les animaux témoins libres.

Phosphates : L'excrétion des phosphates présente un profil très caractéristique : pas de variation après 3 heures de contrainte, augmentation importante à la fin de la seconde période (+104 pour cent), qui se poursuit pendant toute la contrainte (+27 pour cent) entre 6 et 24 heures.

En résumé, au cours de l'étude du déroulement de la contrainte de 24 heures, nous mettons en évidence un accroissement maximal de la diurèse au cours des 3 premières heures tandis que l'excrétion du sodium et du chlore atteint ses niveaux les plus élevés dans la période suivante. Ensuite la diurèse

TABEAU X

Excrétions urinaires fractionnées au cours de la contrainte de 24 heures chez le Rat femelle

(m + s_m)

Données déterminées	-3h à 0h Témoins (24)	0h à 3h Témoins (12) Contraints (12)	3h à 6h Témoins (12) Contraints (12)	6h à 24h Témoins (12) Contraints (12)
Volume urinaire ml/h	0,564 + 0,0303	0,480 + 0,0774 1,46*** + 0,124	0,610 + 0,0839 1,28** + 0,122	0,330 + 0,0200 0,290 + 0,0208
Créatinine µg/h	201 + 16,4	217 + 11,6 249 + 9,01	229 + 15,4 256 + 9,43	180 + 3,30 172 + 6,00
Chlorures µEq/h	78,7 + 5,04	104 + 11,5 143*** + 13,9	79 + 7,20 161*** + 16,9	33,3 + 1,32 25,3 + 2,00
Sodium µEq/h	51,1 + 4,29	69,5 + 9,66 86,9 + 10,9	54,0 + 5,11 142,8*** + 12,9	39,5 + 2,28 23,5* + 1,99
Potassium µg/h	87,8 + 6,86	89,4 + 8,33 103 + 11,6	59,1 + 7,57 87,7*/* + 8,65	36,3 + 2,07 26,1 + 1,82
Calcium µg/h	84,4 + 13,7	125 + 17,6 184* + 41,6	113 + 19,1 118 + 18,4	17,8 + 3,08 15,1 + 2,26
Phosphates µg/h	473 + 54,7	718 + 73,2 650 + 69,0	685 + 76,3 1393*** + 95,0	729 + 41,6 922* + 51,4

() Nombre d'animaux

* P < 0,05

*/# P < 0,025

** P < 0,01

*** P < 0,001

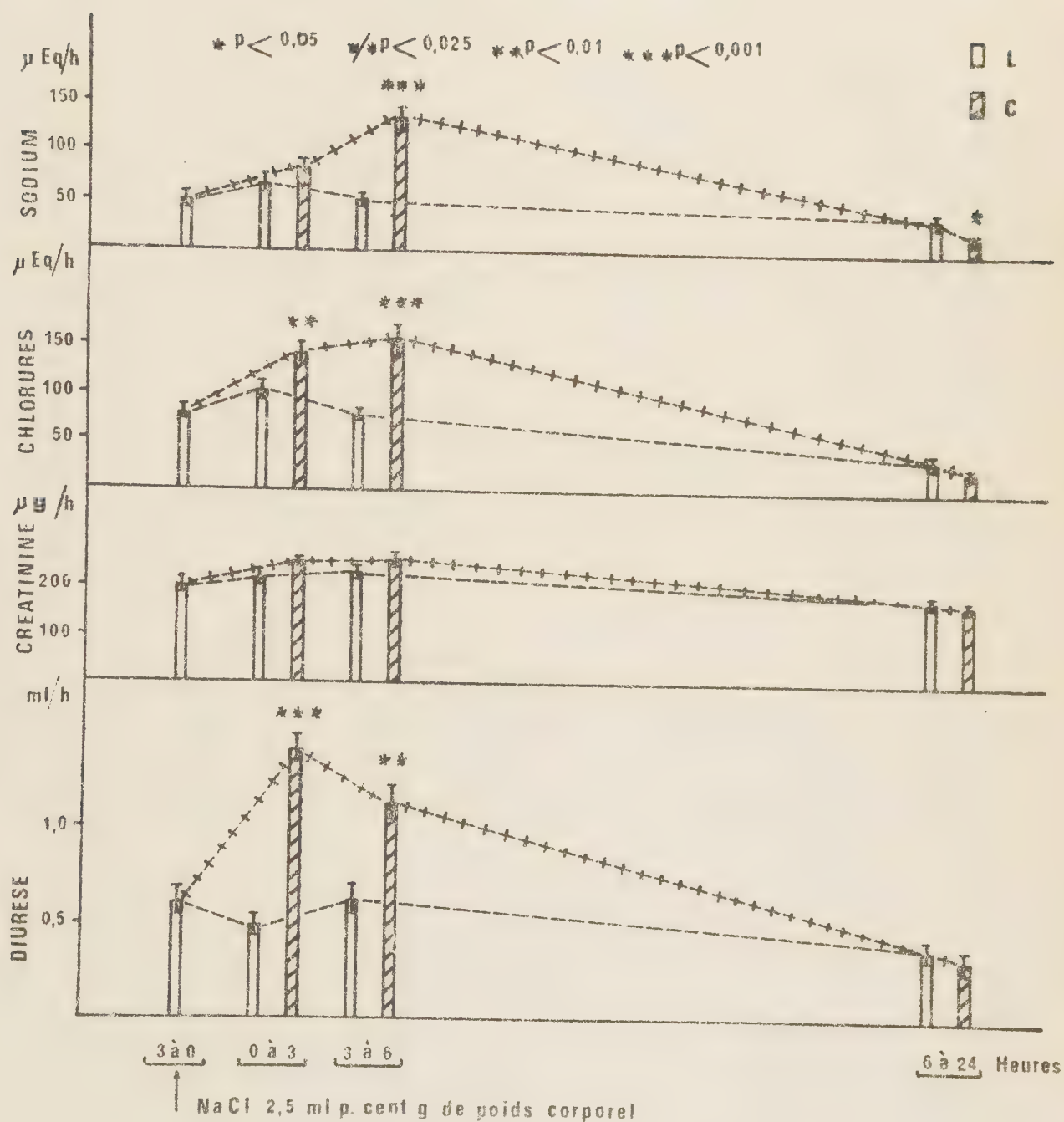


Figure 10a - Evolution des excréments urinaires au cours de la contrainte de 24 heures chez le Rat femelle

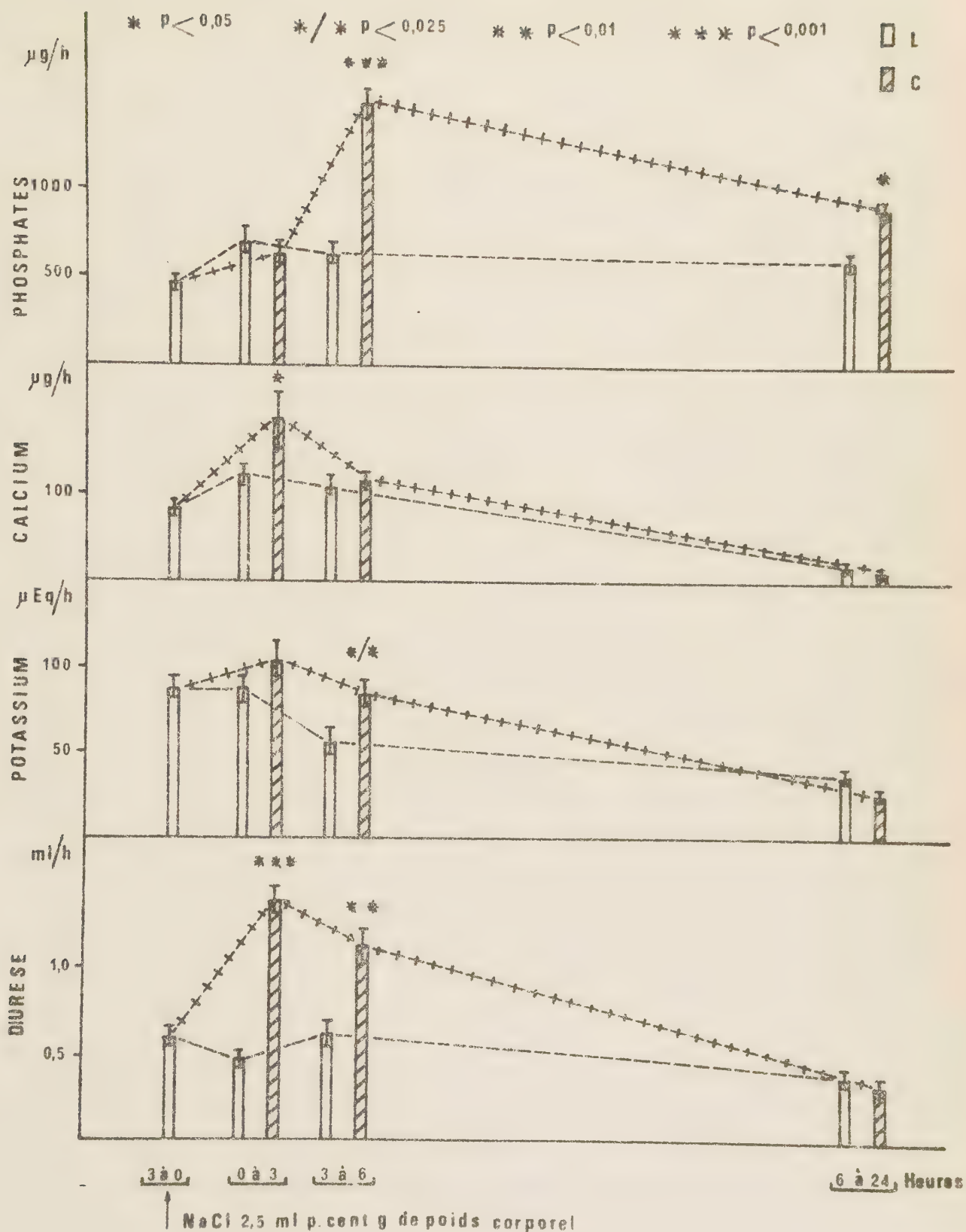


Figure 10b - Evolution des excréctions urinaires au cours de la contrainte de 24 heures chez le Rat femelle

redevient normale et les excrétions du chlore et du sodium sont plus faibles que chez les témoins. L'augmentation de la phosphaturie ne se manifeste qu'après la 3ème heure de la contrainte mais se poursuit pendant toute l'épreuve. La créatinine urinaire n'est modifiée dans aucune des trois périodes envisagées.

DISCUSSION

Diurèse : L'augmentation de la diurèse, phénomène constant de la contrainte ulcérogène chez le Rat mâle ou femelle, atteint son maximum au cours des premières heures de la contrainte. Simultanément, le niveau émotionnel de l'animal est très élevé si nous prenons comme indice les matières fécales expulsées. De même la contrainte, chez le Cobaye, provoque une accélération du rythme cardiaque qui persiste au moins pendant 6 heures si l'animal est attaché (MUKISOVA, 1968). La fréquence cardiaque diminue par contre rapidement de 30 pour cent si le cobaye est libéré malgré la présence des électrodes de mesure. Une augmentation du renouvellement de la nor-adrénaline tritiée, au niveau des terminaisons périphériques cardiaques et rénales a été également mise en évidence, au cours de la contrainte, chez le Rat (RUBENSON, 1969). En ce qui concerne les centres supérieurs la contrainte provoque également une augmentation certaine de l'activité nerveuse (CORRODI et coll., 1968). Tous ces faits caractérisent une stimulation du système sympathique qui doit s'accompagner d'une libération importante de catécholamines. Celles-ci sont connues pour modifier profondément le fonctionnement rénal : chez le Rat, l'injection de 0,5mg par kg d'adrénaline ou de nor-adrénaline par voie sous-cutanée entraîne une augmentation de la diurèse mesurée en 2 heures (MOREY et KENNY, 1964). Une variation de l'excrétion de l'eau est aussi décrite chez cet animal dans l'heure qui suit l'injection de 20 ou 40 microgrammes d'adrénaline (OGLE et LOCKETT, 1966). Tous ces faits nous amènent à penser que les catécholamines libérées pendant la contrainte seraient à l'origine, en partie du moins, de la diurèse observée. Nous nous proposons d'envisager la vérification de cette hypothèse dans un prochain chapitre.

Créatinine : Très stable chez les animaux libres, la créatininurie augmente légèrement de façon significative chez les animaux contraints. L'augmentation de la filtration glomérulaire sous l'influence d'un accroissement de la pression artérielle permettrait d'expliquer simultanément l'élévation importante de la diurèse et celle beaucoup plus faible de la créatinine urinaire. Une évaluation de la filtration glomérulaire au cours de la contrainte est également entreprise ultérieurement afin de vérifier cette hypothèse.

Chlore et sodium : Les excrétions du chlore et du sodium évoluent parallèlement au cours de la contrainte et nous observons une réponse biphasique : excrétion augmentée pendant les deux premières périodes, puis diminuée pendant le restant de l'épreuve. Les catécholamines provoquent également un accroissement du sodium urinaire parallèlement à celui de la diurèse (OGLE et LOCKETT, 1966). Une corrélation est généralement admise entre l'excrétion de l'eau et du sodium (GONDA et coll., 1969). Les modifications de l'hémodynamique rénale peuvent ainsi être à l'origine de l'augmentation de la natriurèse. En outre, une intervention d'hormones corticosurréaliennes ne peut être exclue : au commencement de la contrainte on peut observer chez le Rat, une augmentation de la corticostérone sécrétée dans la veine surrénalienne (KNIGGE et coll., 1959). Ceci nous conduira donc à étudier le métabolisme des stéroïdes surrénaliens au cours de la contrainte.

En ce qui concerne la diminution de l'excrétion du sodium et du chlore visible au cours de la dernière période, nous pensons qu'elle peut s'expliquer par l'intervention des mécanismes de défense de l'organisme, destinés à conserver le sodium dans l'organisme, sous l'influence probable des minéralocorticoïdes. L'activité musculaire, bien que faible au cours de la dernière période, pourrait également concourir également à la rétention du sodium et du chlore.

Potassium : Chez les animaux libres, nous notons une décroissance de l'élimination avec le temps que l'on peut rapporter à la suppression de l'alimentation.

Chez les animaux contraints, les modifications de la kaliurie sont semblables à celles décrites pour le sodium : excrétion accrue pendant les 6 premières heures, puis diminuée ensuite. Les modifications métaboliques intenses produites par l'agression et l'exercice musculaire, s'accompagnent de mouvements complexes du potassium qui sont influencés par les minéralocorticoïdes (ROUGIER et BABIN, 1970) et les catécholamines (OGLE et LOCKETT, 1968).

Calcium : La calciurie présente des variations très marquées au début de la contrainte : excrétion très augmentée après 3 heures ; puis la différence avec les témoins n'est plus significative pour les deux périodes suivantes. L'augmentation de la calciurie pourrait résulter des modifications du fonctionnement rénal entraînées par l'accroissement de la diurèse ; le rôle de facteurs hémodynamiques est particulièrement mis en évidence dans un travail récent : chez le Chien, les changements de l'hémodynamique rénale modifient la réabsorption tubulaire du calcium et du magnésium comme celle du sodium (GONDA et coll., 1969). D'ailleurs, chez le Rat, il a été montré que l'adrénaline augmentait la diurèse et la calciurie (MOREY et KENNY, 1964).

Phosphates : Chez les animaux libres, il existe une augmentation de la phosphaturie entre la période précédant l'épreuve et les 3 premières heures de celle-ci. Cette modification est due à la diminution de la réabsorption des phosphates après l'expansion du volume extracellulaire causée par la surcharge saline du début de l'épreuve (FRICK, 1969).

Chez les animaux contraints, l'excrétion des phosphates, comparée à celle des témoins libres, n'est augmentée qu'après la 3ème heure mais cette augmentation se poursuit pendant toute la contrainte. Au cours de l'agression et de l'exercice musculaire, une acidose métabolique peut se développer et augmenter l'excrétion des phosphates (CUISINIER-GLEIZES et coll., 1967) notamment par l'intermédiaire des catécholamines (MOREY et KENNY, 1964).

Cependant la comparaison des évolutions dans le temps de la calciurie et de la phosphaturie fait émettre l'hypothèse que nous examinons au chapitre X, d'une activation des parathyroïdes avec libération de parathormone dont on connaît l'action sur l'excrétion des phosphates : en effet, l'excrétion importante de calcium au cours des 3 premières heures, due à un entraînement par l'eau, conduirait à une hypocalcémie, ressentie rapidement par l'organisme venant de recevoir une surcharge liquidienne isotonique sans calcium. L'hypocalcémie stimulerait les parathyroïdes et la parathormone libérée diminuerait l'excrétion du calcium en augmentant simultanément celle des phosphates. Une hypothèse voisine a été récemment élaborée et vérifiée, chez le Rat, pour expliquer l'augmentation des phosphates urinaires après expansion du volume extracellulaire (FRICK, 1969). La calciurie de la 2ème période (3 à 6 heures) est d'ailleurs compatible avec une sécrétion de parathormone : elle est, en effet, significativement plus basse que celle de la période précédente (0 à 3 heures). Pendant le même temps, l'excrétion du sodium est très augmentée; la sécrétion de parathormone permettrait d'expliquer l'absence de corrélation entre les excrétions de l'eau, du sodium et du calcium pour cette période.

CONCLUSION

Au cours de l'étude de la contrainte ulcérogène de 24 heures, nous avons pu étudier la cinétique des modifications survenant au niveau de l'excrétion urinaire grâce à un recueil fractionné en trois périodes. Nous mettons en évidence une réponse biphasique de l'organisme : pendant les 3 premières heures de la contrainte, les excrétions de l'eau, du chlore, du sodium et du calcium sont très augmentées. Au cours des 3 heures suivantes, les mêmes variations sont observées, accompagnées d'un accroissement de la phosphaturie. Après la 6ème heure de contrainte, l'augmentation de l'excrétion des phosphates persiste tandis que les éliminations de l'eau et des autres ions reviennent à un niveau voisin de celui des témoins. Nous aborderons dans le chapitre suivant, l'étude des excrétions après la levée de la contrainte, qui nous permettra d'observer le retour à l'équilibre.

C H A P I T R E I V

=====

ETUDE CHEZ LE RAT FEMELLE APRES LA LEVEE DE LA CONTRAINTE

Nous avons précédemment montré l'influence de la contrainte ulcérogène sur les excrétions urinaires en distinguant ce qui était dû à l'agression proprement dite et à l'activité musculaire, pendant les six premières heures, correspondant à la phase d'alarme, et pendant les heures suivantes qui peuvent constituer le commencement de la phase de résistance. Nous allons maintenant envisager l'évolution des excrétions, les jours qui suivent la levée de la contrainte. L'ensemble des résultats nous permettra de confirmer ou d'infirmier la mesure dans laquelle la contrainte ulcérogène peut être assimilée à une agression caractéristique.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Après 24 heures d'observation métabolique simple ou de contrainte, les animaux, une fois pesés, sont remis dans les cages à métabolisme. L'eau distillée et la nourriture leur sont fournies à volonté par des dispositifs appropriés : la diurèse et la composition des urines ne sont pas faussées. Les urines sont recueillies quotidiennement pendant les 3 jours qui suivent la levée de la contrainte, le poids des animaux est également relevé. Les animaux sont ensuite replacés dans les cages d'élevage.

RESULTATS

Tous les animaux (12 témoins et 12 contraints) survivent à l'épreuve et retrouvent 3 jours après la fin de celle-ci leur poids de départ (Tableau XI). D'une façon globale les témoins acquièrent rapidement les éliminations stables caractérisant une reprise de l'alimentation. Les animaux contraints montrent, au contraire, une diminution significative de l'excrétion de l'eau et des électrolytes le jour de leur libération (Tableau XII et figure 11). Les excrétions reviennent pratiquement normales ensuite, dépassant même quelquefois celles des témoins.

DISCUSSION

Analyse du comportement : Les animaux témoins sont replacés dans les cages à métabolisme qu'ils ont quittées à la fin de l'épreuve pour être pesés. Les aliments sont alors distribués dans la mangeoire située à l'extérieur de la cage; aussitôt les animaux qui viennent de subir un jeûne de 24 heures se réalimentent. C'est seulement après quelques heures qu'on peut les apercevoir endormis, ayant repris leur comportement habituel. Les rats contraints, une fois libérés, nettoient leurs pattes pour enlever les traces de caoutchouc qui persistent après le décollement du sparadrap et, sans s'intéresser à la nourriture, se mettent à dormir pendant la plus grande partie de la journée.

Perte pondérale

Après 3 jours de réalimentation, les animaux ayant subi la contrainte ont pratiquement retrouvé leur poids initial et la différence qui existait avec les témoins après l'épreuve n'est plus visible. Bien qu'elle provoque dans tous les cas un pourcentage d'ulcères voisin de 100 pour cent (nous l'avons vérifié au cours d'expériences préliminaires) la contrainte n'est pas suivie de mortalité. L'étude anatomique et microscopique des ulcères montre déjà que 60 pour cent des estomacs peuvent être considérés comme indemnes au 5ème jour qui suit la libération et 80 pour cent au 9ème jour (BONFILS et coll., 1959, b).

Diurèse et créatinine : La diurèse est d'une grande stabilité chez les témoins, elle présente au contraire chez les contraints une évolution biphasique : diminuée le jour de la libération, elle s'accroît ensuite en montrant une grande variabilité entre les animaux. La créatinine urinaire des témoins et des contraints varie légèrement de façon non significative.

TABLEAU XI

Evolution du poids après une contrainte de 24 heures
et 3 jours de réalimentation chez le Rat femelle

Données déterminées	Témoins (12)	Contraints (12)	Analyse Statistique
Poids initial g	175 ± 5,30	175 ± 3,80	Non Significatif
Immédiatement après l'épreuve g	-17,6 ± 1,02	-21,1 ± 0,967	P < 0,025
3 jours après g	+ 2,5 ± 1,30	- 0,6 ± 1,72	Non Significatif

$m \pm s_m$

() Nombre d'animaux

TABLEAU XII

Excrétions urinaires au cours de la contrainte de 24 heures
et des 3 jours qui suivent la libération chez le Rat femelle

Données déterminées	Epreuve		24h après		48 h après		72h après	
	Témoins (12)	Contraints (12)	Témoins (12)	Contraints (12)	Témoins (12)	Contraints (12)	Témoins (12)	Contraints (12)
Volume urinaire ml	8,72 + 0,781	12,8 ^{**} + 0,938	7,57 + 0,971	5,61 + 0,837	7,92 + 0,997	9,84 + 1,20	7,68 + 0,835	11,52 + 1,87
Créatinine μ g	4430 + 147	4460 + 156	5600 + 341	4900 + 322	4970 + 278	4080 + 540	5600 + 187	5400 + 302
Chlorures μ Eq	1120 + 57,7	1350 + 103	1450 + 150	600 ^{**} + 148	2210 + 298	1656 + 140	1700 + 169	2060 + 83,3
Sodium μ Eq	1030 + 74,9	1050 + 25,1	1510 + 132	485 ^{**} + 132	1460 + 138	1625 + 113	1380 + 152	1660 + 92,6
Potassium μ Eq	1060 + 67,7	1041 + 75,2	2500 + 218	1600 ^{**} + 209	2470 + 202	2615 + 203	1960 + 163	2950 ^{**} + 109
Calcium μ g	995 + 151	1130 + 155	670 + 127	310 + 60,0	1020 + 230	751 + 155	1550 + 345	1560 + 209
Phosphates μ g	16690 + 970	23300 ^{***} + 1040	22000 + 1582	16700 ^{**} + 1212	22400 + 1738	24100 + 1240	23800 + 1495	25500 + 1560

 $m - s_m$
^{**} P < 0,025

^{**} P < 0,01

^{***} P < 0,001

() Nombre d'animaux

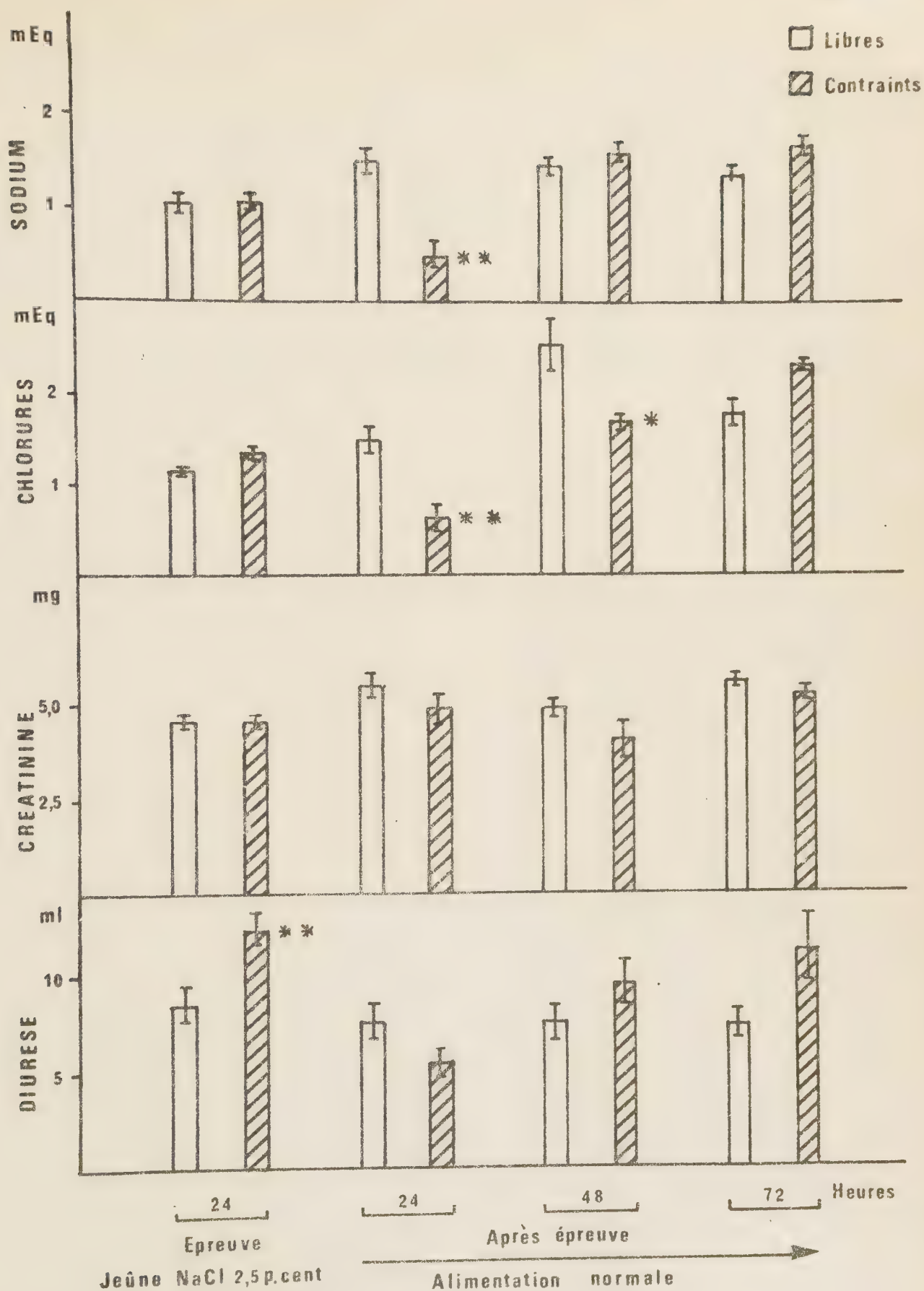


Figure 11a- Evolution des excréments urinaires après la contrainte de 24 heures chez le Rat femelle

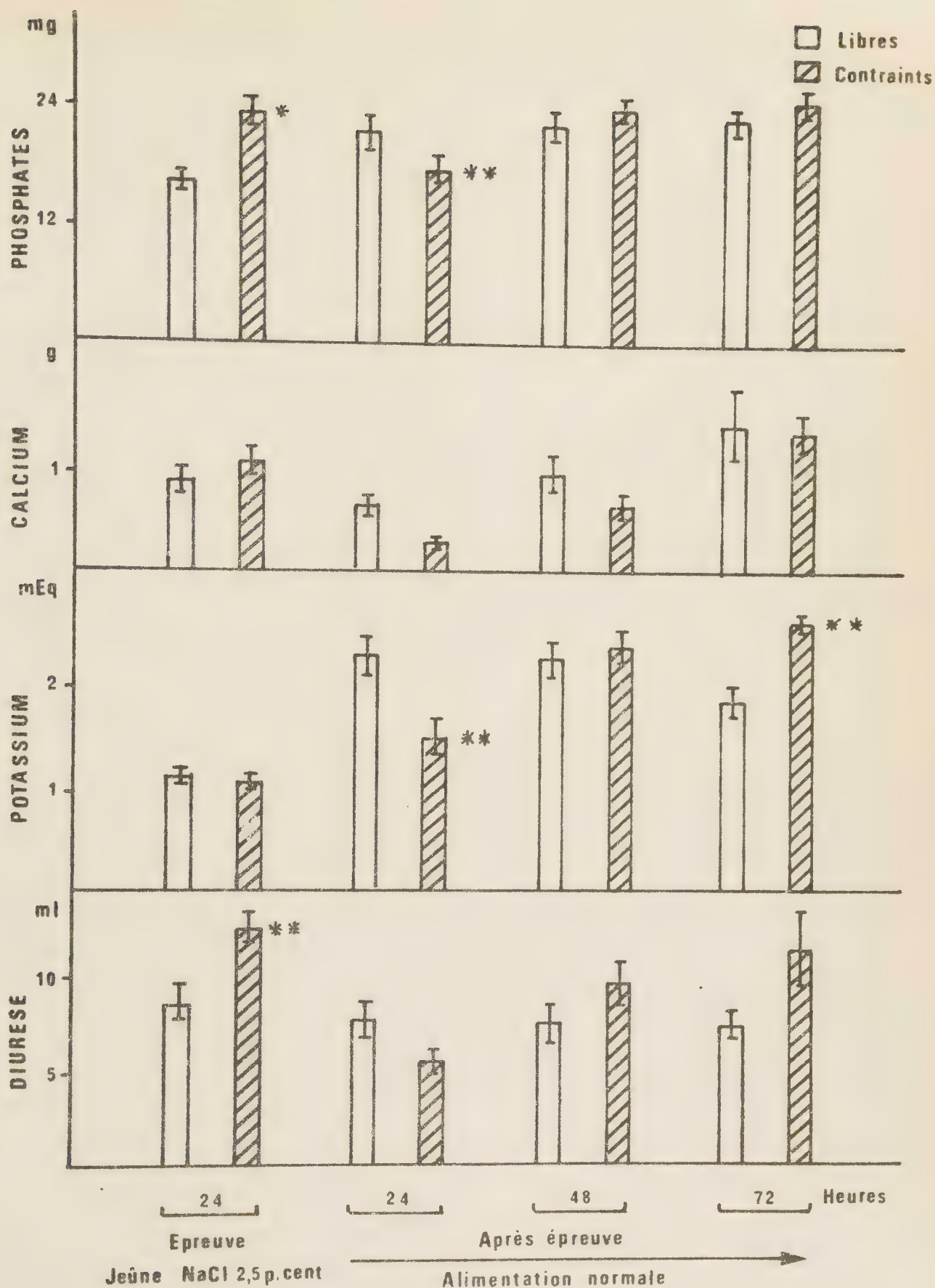


Figure 11b- Evolution des excréations urinaires après la contrainte de 24 heures chez le Rat femelle

Chlorures, sodium, potassium et phosphates : Chez les témoins, les éliminations de ces ions augmentent significativement dès la réalimentation. Les niveaux d'excrétion sont stables pour le sodium et le potassium, les phosphates; les chlorures montrent cependant une plus grande variabilité. Chez les contraints, les excrétions de chlore, de sodium, de potassium, de phosphates sont très abaissées le jour de la libération. Par contre, pendant les deux jours qui suivent, les éliminations de ces ions s'élèvent et dépassent même celles des témoins. L'inertie des mécanismes régulateurs est certainement à l'origine de ce dépassement. L'excrétion accrue de potassium, visible le 3ème jour, pourrait être liée aux destructions tissulaires qui s'observent au moment de la cicatrisation des ulcères.

Calcium : Pour cet élément, le retour à l'équilibre est plus lent chez les témoins et chez les contraints. La calciurie diminue même, s'opposant à l'excrétion de tous les autres éléments, chez les témoins. Chez les contraints, la calciurie suit une évolution parallèle à la diurèse, très diminuée le jour de la libération si on la compare à celle observée pendant la contrainte, elle croît fortement les jours suivants. Les variations de niveau sont importantes (+500 pour cent entre 24 heures et 72 heures).

CONCLUSION

Alors que chez les rats témoins, la réalimentation est suivie rapidement de l'établissement d'un niveau stable d'excrétion de l'eau et des électrolytes, les animaux ayant subi la contrainte ulcérogène de 24 heures présentent un profil d'excrétion caractéristique : diminution de toutes les éliminations, créatinine exceptée, le jour de la levée de la contrainte, puis augmentation les jours suivants avec même apparition d'un léger phénomène de dépassement. Cette évolution dans le temps démontre bien que la contrainte ulcérogène est une agression caractérisée, selon le concept de SELYE. La phase d'installation, visible pendant les 6 premières heures de la contrainte est suivie de la phase de résistance qui se poursuit après la levée de celle-ci jusqu'au retour à l'équilibre.

C O N C L U S I O N de la P R E M I E R E P A R T I E

Par l'étude des excrétions urinaires, nous avons pu montrer que la contrainte ulcérogène chez le Rat pouvait être considérée comme une agression caractéristique où se manifestait, en plus, chez le rat mâle, l'influence de l'activité musculaire. En effet, au cours des premières heures de la contrainte nous observons au niveau des excrétions urinaires, une augmentation importante de l'élimination de l'eau et des principaux électrolytes chlorures, sodium, potassium et calcium, ce qui correspond à la phase d'alarme. Au cours des heures suivantes, la phase de résistance diffère chez le mâle et chez la femelle. La contrainte provoque une diminution de l'élimination de la créatinine et des ions chlore sodium et calcium chez le mâle sous l'influence probable de l'exercice musculaire manifesté par l'animal au cours de la contention. Chez la femelle, au contraire, l'excrétion globale de la créatinine et des ions n'est pas abaissée.

Quel que soit le sexe, la diurèse et la phosphaturie sont accrues après 24 heures de contrainte caractérisant ainsi l'influence des phénomènes agressifs. Après la levée de la contrainte, les excrétions ne reviennent à leur niveau normal qu'après 72 heures pendant lesquelles l'organisme compense les pertes subies pendant l'épreuve, en retenant l'eau, le chlore, le sodium, le potassium, le calcium et les phosphates.

Dans la seconde partie de ce travail, nous étudierons l'intervention des systèmes nerveux et endocriniens sur les modifications observées au niveau urinaire pendant la contrainte.

D E U X I E M E P A R T I E

- - - - -

ETUDE DES MECANISMES DE DEFENSE A L'AGRESSION

AU COURS DE LA CONTRAINTE ULCEROGENE CHEZ LE RAT

I N T R O D U C T I O N

=====

Ayant précisé par l'étude de l'excrétion des électrolytes, la part prépondérante de l'agression au sens large dans la contrainte ulcérogène chez le Rat, nous allons tenter de suivre le déroulement des phénomènes, entre la tentative d'immobilisation de l'animal et l'apparition des conséquences agressives tant histologiques que physiologiques. Nous étudierons, tout d'abord, le rôle des centres supérieurs au cours de la contrainte. Nous envisagerons ensuite, la réponse des surrénales qui sont particulièrement impliquées dans les processus de défense contre l'agression. Sous cette dernière perspective, nous étudierons l'excrétion des catécholamines pendant la contrainte et nous envisagerons la réponse de l'organisme après suppression de la partie médullaire, principale source de catécholamines, chez l'animal porteur d'une autogreffe surrénalienne. Les variations du métabolisme des hormones cortico-surrénaliennes seront ensuite explorées par l'étude des excréctions urinaires des 17-oxostéroïdes. Enfin, quoique cette intervention soit beaucoup moins évoquée au cours de la défense contre l'agression, les résultats obtenus dans la première partie au sujet des variations des excréctions du phosphore et du calcium nous incitent à examiner la réponse des animaux privés de l'appareil thyroparathyroïdien.

C H A P I T R E V

=====

ACTIVATION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Nous avons déjà évoqué l'intervention des centres supérieurs dans l'agression que constitue la contrainte. Les stimuli visuels, tactiles, douloureux, vont conduire, après association, à la prise de conscience par l'animal de la situation qui lui est imposée. Pour connaître le rôle joué par les centres nerveux dans la réponse à l'agression, nous avons modifié le niveau de vigilance des animaux contraints et étudié les conséquences sur l'ulcérogénèse et les excrétions urinaires antérieurement analysées.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les animaux reçoivent d'abord 30mg par kg de poids corporel de pentobarbital par voie intrapéritonéale puis ils sont placés, après 15 minutes de délai, dans les cages à métabolisme ou en position de contrainte. Une nouvelle injection est pratiquée aux temps +1 heure, +3 heures, +5 heures, à raison de 15mg par kg de poids corporel. La suite des manipulations est semblable à celle décrite précédemment.

RESULTATS

Ils figurent sur le tableau XIII et la figure 12. Nous n'observons plus l'apparition d'ulcère, ni d'hémorragie, après 6 heures de contrainte. Les excrétions de l'eau et des électrolytes ne sont pas modifiées, sauf celle du potassium qui s'accroît significativement.

TABEAU XIII

Modifications entraînées par la contrainte ulcérogène de 6 heures
chez le Rat mâle ayant reçu du pentobarbital à dose sédatrice
(12,5mg/kg/h)

Données déterminées	Témoins (10)	Contraints (17)	Analyse Statistique
Poids initial g	167 ± 3,48	165 ± 4,40	Non Significatif
Perte pondérale g	4,00 ± 0,63	5,14 ± 0,55	"
Ulcères	0	0	"
Volume urinaire ml	2,32 ± 0,459	3,74 ± 0,683	"
Créatinine µg	1386 ± 73,2	1234 ± 67,0	"
Chlorures µEq	291 ± 26,8	416 ± 73,6	"
Sodium µEq	158 ± 17,7	289 ± 74,4	"
Potassium µEq	132 ± 18,5	214 ± 26,1	P < 0,025
Calcium µg	137 ± 12,5	143 ± 31,9	Non Significatif
Phosphates µg	6050 ± 417	7560 ± 620	"

m - s m

() Nombre d'animaux

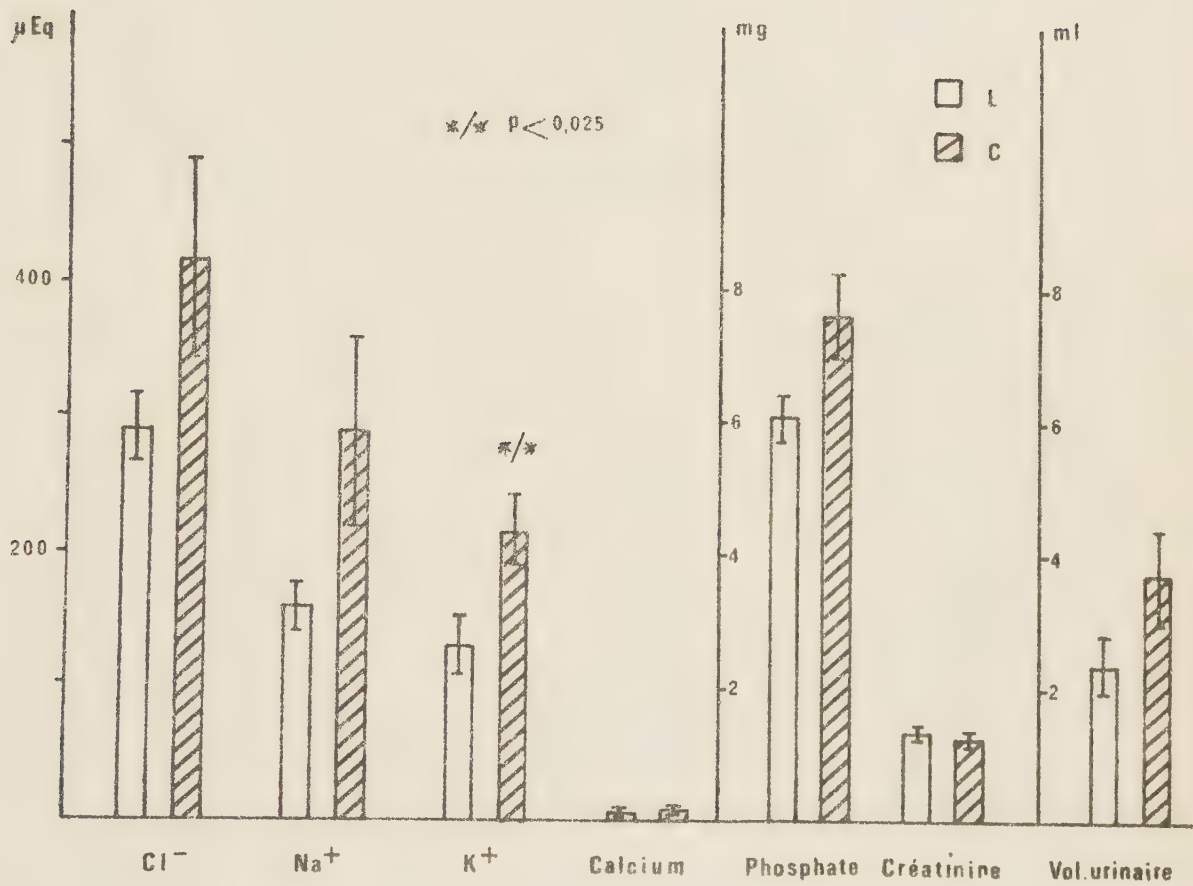


Figure 12 - Excrétions urinaires après 6 heures de contrainte chez le Rat mâle ayant reçu du pentobarbital à dose sédatrice

DISCUSSION

- 1) Ulcères : Après traitement par le pentobarbital, nous n'observons aucune ulcération alors qu'habituellement nous obtenons, dans des conditions similaires, 75 pour cent des animaux contraints porteurs d'ulcères.

Le pentobarbital a provoqué une sédation de l'animal sans sommeil à la dose utilisée; en effet, nous avons injecté au départ, la moitié de la dose anesthésique, puis ensuite le quart toutes les 2 heures. Les rats contraints gardent conscience de l'épreuve qui leur est imposée : ils présentent une activité motrice par périodes; cependant elle est très inférieure à celle qu'ils manifestent habituellement sans pentobarbital.

L'absence de manifestation pathologique, au niveau de l'estomac, chez l'animal traité par les barbituriques à dose hypnotique est confirmée par de nombreux auteurs (HANO et coll., 1967 ; BUCHEL et coll., 1969). La protection est même visible après un traitement chronique au cours des 3 jours qui précèdent la contrainte (HANO et coll., 1968). D'autres substances modificateurices du comportement, les phénothiazines, les dérivés de l'iminodibenzyle et les benzo-diazépines, se sont révélées efficaces sur le facteur psychologique qui provoque l'apparition des ulcération gastriques (BONFILS et coll., 1966). Au cours de la contrainte, en effet, l'électrocorticogramme est perturbé (MERCIER et coll., 1967) et le renouvellement de la noradrénaline cérébrale est augmenté (CORRODI et coll., 1968). L'électrophysiologie et les études biochimiques viennent donc démontrer également la réalité de l'activation des centres supérieurs au cours de la contrainte.

- 2) Perte pondérale et excrétions : Nous n'observons plus chez le rat contraint traité par le pentobarbital, l'abaissement caractéristique du poids et l'élévation de la diurèse qui mettaient en évidence la réalité de l'agression. Les excrétions de la plupart des ions ne sont pas modifiées significativement, cependant il existe une tendance à l'augmentation des excrétions. L'agression ne serait que légèrement ressentie par l'animal si l'on en juge par les manifestations de celle-ci, très atténuées, au niveau des excrétions. La kaliurie, seule est significativement augmentée.

En conclusion, les perturbations psychologiques sont donc bien à l'origine des lésions observées au cours de la contrainte ulcérogène puisque la seule diminution du niveau d'activité des centres supérieurs conduit à une réduction des manifestations de l'agression sur le plan histologique (estomac) et physiologique (excrétions urinaires).

CHAPITRE VI

ACTIVATION DU SYSTEME ORTHOSYPATHIQUE

Une fois établies la réalité de l'agression constituée par la contrainte ulcérogène et l'activation des centres nerveux supérieurs, nous allons maintenant étudier l'intervention d'une stimulation du sympathique dont la participation à la réponse de l'organisme à l'agression est bien démontrée. Nous nous intéresserons tout d'abord à l'excrétion des catécholamines au cours de la contrainte de 24 heures, la stimulation du système sympathique devant s'accompagner d'une augmentation de l'excrétion urinaire de ces hormones. Nous chercherons à confirmer nos résultats au chapitre suivant en pratiquant à titre de contre-épreuve l'étude des excrétions urinaires de l'eau et des électrolytes chez l'animal surrénalectomisé contraint, privé de la principale réserve des catécholamines, contenue dans la partie médullaire.

TECHNIQUE

L'essai métabolique de 24 heures et la contrainte sont réalisés à une semaine d'intervalle sur les mêmes animaux. Les urines sont recueillies pendant une épreuve de 24 heures (rats témoins ou contraints) sur 0,5ml d'acide chlorhydrique pur, afin d'assurer un pH inférieur à 4. Le dosage est effectué dès la fin de l'épreuve. Après purification de l'urine par chromatographie sur alumine, la nor-adrénaline et l'adrénaline sont déterminées par fluorimétrie différentielle sur le même échantillon (EULER et LISHAJKO, 1961).

RESULTATS

Chez le rat témoin, l'élimination d'adrénaline est environ 3 fois plus faible que celle de nor-adrénaline (Tableau XIV). Après la contrainte ulcérogène de 24 heures, l'élimination des catécholamines est considérablement accrue, environ 10 fois pour l'adrénaline et 4 fois pour la nor-adrénaline. Nous confirmons également nos résultats antérieurs : 5 animaux sur 6 sont porteurs d'ulcères et la diurèse est augmentée significativement de 26 pour cent.

DISCUSSION

- 1) Catécholamines : L'augmentation très importante de l'excrétion des catécholamines que nous mettons en évidence, conséquence du choc émotionnel provoqué par la contrainte, est une preuve supplémentaire en faveur de l'assimilation de celle-ci à une agression typique. Nos résultats sont en accord avec ceux de GRAHAM, qui décrit un accroissement de 9 fois pour l'adrénaline et 3 fois pour la nor-adrénaline après une contrainte de 12 heures chez le Rat (GRAHAM, 1966). Une agression mixte (agitation mécanique, bruit et lumière) s'accompagne également d'une élévation des catécholamines urinaires chez cet animal (ROSECRANS et coll., 1966). L'adrénaline provient de la médullosurrénale, la nor-adrénaline de la médullosurrénale et des terminaisons post-synaptiques du système sympathique. La nor-adrénaline des centres supérieurs ne traverse pas la barrière méningée et étant transformée en normétadrénaline n'est pas évaluée dans la technique utilisée. Les quantités de catécholamines réellement mises en jeu pendant la contrainte sont certainement très importantes. En effet, l'adrénaline et la nor-adrénaline ne sont excrétées sans modification qu'en faible proportion. Un rat élimine par jour les métabolites suivants : 35 µg d'hydroxy-méthoxy-phényl-glycol (H M P G), 13 µg d'acide hydroxy-méthoxymandélique (V M A), 5 µg de normétadrénaline (N M A), 1 µg de méta-drénaline (M A) (CAESAR et coll., 1970); et seulement, nous l'avons vu, 0,3 µg de nor-adrénaline (N A) et 0,1 µg d'adrénaline (A).

Il n'est donc pas surprenant que la contrainte s'accompagne de très importantes modifications vasculaires sous l'influence des catécholamines libérées par la surrénale et les terminaisons du système sympathique : BONFILS a d'ailleurs écrit à ce sujet: "On est frappé par l'importance et la précocité des images fonctionnelles capillaires" (BONFILS et coll., 1959 b). Des travaux récents utilisent, en effet, les propriétés vasoactives des catécholamines

TABLEAU XIV

Excrétion de l'Eau et des Catécholamines chez le Rat femelle
contraint après 24 heures d'épreuve

Données déterminées	Témoins	Contraints	Analyse Statistique
Poids g	(5) 333 ± 6,97	(6) 333 ± 9,50	Non Significatif
Ulcères	-----	5	$P < 0,01$
Volume urinaire ml	(5) 11,5 ± 3,20	(5) 14,5 ± 1,91	$P < 0,05$
Adrénaline µg/24h	(4) 0,117 ± 0,0173	(5) 1,205 ± 0,195	(Blocs casualisés) $P < 0,001$
Nor-adrénaline µg/24h	(4) 0,385 ± 0,0806	(5) 1,45 ± 0,129	$P < 0,001$

$\begin{matrix} + \\ m - s \\ m \end{matrix}$

() Nombre d'animaux

pour provoquer des ulcères expérimentaux chez le Rat, avec un fort pourcentage d'animaux atteints (près de 100 p.cent) après injection de 400 µg par kg, 4 heures après la ligature du pylore (SETHBHAKDI et coll., 1970).

- 2) Diurèse : L'accroissement de la diurèse après la contrainte de 24 heures, significatif malgré le petit nombre d'animaux étudiés, pouvant avoir pour origine la libération importante de catécholamines et l'augmentation de pression artérielle qui en résulte, nous avons cherché à savoir si la filtration glomérulaire était modifiée au cours de la contrainte.

L'utilisation de l'épuration plasmatique de la créatinine endogène, comme index de la filtration glomérulaire, nous a fourni les résultats qui figurent sur le tableau XV : l'augmentation de l'épuration plasmatique de la créatinine est significative pendant la contrainte de 3 heures, elle est revenue à son niveau normal après la contrainte de 6 heures. La filtration glomérulaire accrue explique l'augmentation de la diurèse dans les premières heures de la contrainte. Peuvent y être également reliées l'augmentation du sodium et celle du calcium urinaires (KOCH et coll., 1968 ; GONDA et coll., 1969)

Notons que l'épuration plasmatique de la créatinine endogène chez le Rat ne représente pas la filtration glomérulaire vraie, qui est plus élevée de 10 pour cent, mais un index très correct de celle-ci (GRIBTTZ et coll., 1955). Nos valeurs de base, pour les témoins libres ($636 \mu\text{l}/\text{mn}/100\text{g} \pm 31,0$ et $613 \mu\text{l}/\text{mn}/100\text{g} \pm 49,0$, $m \pm s_m$) sont comparables à celles décrites par les auteurs qui évaluent, comme nous, la créatinine sanguine vraie, après élimination par dialyse des chromogènes parasites : $730 \mu\text{l}/\text{mn}/100\text{g} \pm 120$, ($m \pm s$) chez des rats de 300g (BENGÉLE, 1969) et $710 \mu\text{l}/\text{mn}/100\text{g}$ chez des rats de 200 à 450g (GOLDMAN, 1967).

En conclusion, au cours de la contrainte ulcérogène, nous assistons à une augmentation très importante de l'excrétion des catécholamines et à une élévation de la filtration glomérulaire pendant les premières heures, qui permettent d'expliquer l'augmentation de la diurèse et de certains électrolytes urinaires.

TABLEAU XV

Filtration glomérulaire chez le Rat m.d.e. contraint
évaluée par l'épuration plasmatique de la créatinine endogène exprimée en $\mu\text{l}/\text{mn}/100\text{g}$

Durée d'étude	Témoins	Contraints	Analyse statistique
Epreuve de 3 heures	(32) 636 $\pm$ 31,0	(34) 619 $\pm$ 30,8	P < 0,05
Epreuve de 6 heures	(9) 613 $\pm$ 49,0	(9) 623 $\pm$ 56,7	Non Significatif

$m \pm s_m$

() Nombre d'animaux

CHAPITRE VII

ACTION DE LA SURRENALECTOMIE TOTALE

Dans le chapitre précédent nous avons montré que la contrainte ulcérogène chez le Rat s'accompagnait d'une libération importante de catécholamines que l'on retrouve dans l'urine après l'épreuve en 6 heures ou 24 heures. Nous avons émis l'hypothèse que ces catécholamines étaient à l'origine de l'augmentation de la diurèse que l'on constate après 3, 6 ou 24 heures de contrainte. Nous allons maintenant pratiquer la contre-épreuve en réalisant la contrainte chez l'animal surrénalectomisé, donc privé de la principale réserve des catécholamines.

PROTOCOLE OPERATOIRE

La surrénalectomie a été pratiquée par voie dorso-lombaire, après anesthésie à l'éther, sur des rats mâles de 175g, environ 4 à 5 jours avant l'essai. Les animaux opérés ont libre accès à un soluté à 9 pour mille de chlorure de sodium dans de l'eau ordinaire, ce qui atténue partiellement les perturbations hydrominérales dues à l'ablation des surrénales. Les témoins subissent un simulacre d'opération qui consiste à extérioriser temporairement la glande. Ils ont comme boisson de l'eau ordinaire. Le régime alimentaire est le même pour les deux groupes d'animaux.

RESULTATS

Les résultats consignés dans les tableaux XVI et XVII confirment les effets classiques de la surrénalectomie sur les animaux libres : diminution de l'élimination du potassium urinaire et excrétion accrue de sodium et de chlore.

Chez les animaux contraints, la surrénalectomie produit des modifications importantes : le pourcentage des ulcères est augmenté, la perte pondérale et les excrétions fécales et urinaires sont diminuées ce qui s'oppose aux éliminations accrues déjà décrites chez les témoins. Parallèlement, la filtration glomérulaire, évaluée par l'épuration plasmatique de la créatinine, déjà plus faible chez l'animal surrénalectomisé libre, s'abaisse de façon importante pendant la contrainte (Tableau XVIII).

DISCUSSION

- 1) Ulcères : La surrénalectomie facilite l'apparition des ulcères (86 p.cent contre 55 p.cent). Ce fait a déjà été noté par d'autres auteurs qui remarquent une augmentation de leur gravité, avec apparition d'une mortalité de 25 p.cent en 6 heures (BRODIE et HANSON, 1960 ; MARTINDALE et coll., 1960). L'augmentation du nombre des animaux contraints porteurs d'ulcères après surrénalectomie vient certainement du fait que cette ablation, bien qu'elle supprime la libération des catécholamines de la zone médullaire, tenues pour responsables des ulcères par suite de leurs effets sur la vascularisation de l'estomac, prive également l'organisme des hormones de la corticosurrénale. La cortisone, glucocorticoïde voisin de la corticostérone, hormone produite chez le rat, protège cet animal contre l'ulcère de contrainte (BONFILS, 1959 a). L'hydrocortisone, injectée à des animaux surrénalectomisés contraints, diminue les hémorragies gastriques mais ne modifie pas la fréquence des ulcères (MARTINDALE et coll., 1960).

Cependant, la cortisone, associée au jeûne, et administrée de façon chronique, provoque au contraire des ulcérations, comme la plupart des corticoïdes de synthèse (ROBERT et NEZAMIS, 1958). Dans ce cas, l'action apparemment nocive serait due à la réduction de la production de mucus et du taux de renouvellement des cellules superficielles de la muqueuse gastrique (MARTIN et MENGUY, 1970).

TABIEAU XVI

Influence de la surrénalectomie sur les modifications entraînées
par la contrainte de 6 heures chez le Rat

Données déterminées	T é m o i n s		Surrénalectomisés		TL/SxL	TC/SxC
	Libres (9) TL	Contraints (9) TC	Libres (10) SxL	Contraints (14) SxC		
Rats porteurs d'ulcères	0	5	0	12	N.S.	P# 0.10
Poids initial g	174,3 ±6,653	187,2 ±6,590	171,4 ±8,536	175,6 ±5,449	N.S.	N.S.
Perte pondérale g	8,0 ±1,29	16,6 ±1,39	7,3 ± 1,22	4,7 ± 1,04	N.S.	P< 0,001
Volume urinaire ml	3,0 ±0,494	11,3 ±0,673	3,5 ±0,669	1,9 ±0,299	N.S.	P< 0,001
Matières fécales g	1,3 ±0,198	2,9 ±0,328	1,3 ±0,308	1,5 ±0,297	N.S.	P< 0,05

() Nombre d'animaux

T A B L E A U XVII

Influence de la surrénalectomie sur l'excrétion urinaire de divers ions

au cours de la contrainte de 6 heures chez le Rat, pour cent grammes de poids corporel

Diverses dérivés	T é n o i n s		Surrénalectomisés		P	P
	Urbres (°)	Urbres (°)	Urbres (°)	Urbres (°)		
Cystamine	661 ±29,60	663 ±37,00	631 ±50,79	507 ±35,14	N.S.	P<0,01
Chlorures	378 ±52,10	388 ±23,02	563 ±40,20	294 ±34,47	P<0,01	P<0,001
Sodium	232 ±46,67	558 ±25,21	470 ±32,80	192 ±33,91	P<0,001	P<0,001
Potassium	252 ±30,31	299 ±24,91	167 ±19,10	126 ±14,51	P<0,025	P<0,001
Calcium	468 ±73,87	717 ±84,57	594 ±105,3	269 ±53,39	N.S.	P<0,01
Phosphore	1320 ±297,7	3500 ±431,3	1070 ±63,54	880 ±139,9	N.S.	P<0,001

() Nombre d'animaux

TABLEAU XVIII

Influence de la Surrénalectomie et de la Contrainte de 6 heures sur la Filtration glomérulaire du Rat mâle, évaluée par l'Épuration plasmatique de la Créatinine endogène, exprimée en $\mu\text{l}/\text{mn}/100\text{g}$

Catégorie	Témoins	Contraints
Non Opéré	(9) 613 $\pm$ 49,2	(9) 628 $\pm$ 56,7
Surrénalectomisé	(5) 506 $\pm$ 64,1	(2) 391 $\pm$ 24,6

$\frac{m}{m} \pm \frac{s}{m}$ () Nombre d'animaux

P = 0,05

- 2) Diurèse et créatinine (Figure 13) : La contrainte provoque une diminution de la diurèse chez les animaux surrénalectomisés (83 p.cent par rapport aux témoins contraints). Nous ne retrouvons plus l'augmentation caractéristique de l'excrétion de l'eau des animaux contraints non opérés. De plus, le niveau d'excrétion est significativement plus bas que chez les animaux surrénalectomisés libres (1,9ml contre 3,6ml) ce qui met en évidence une inversion des effets de la contrainte sur la diurèse suivant que l'animal possède ou non ses surrénales.

D'après des travaux récents, l'excrétion des catécholamines chez le Rat surrénalectomisé libre est abaissée : l'adrénaline urinaire disparaît presque totalement tandis que la nor-adrénaline n'est pas modifiée (CAESAR et coll., 1970). Il est clair que l'augmentation de l'adrénaline urinaire, 2,5 fois plus importante que celle de la nor-adrénaline décrite précédemment pendant la contrainte, ne peut donc plus se produire chez le rat surrénalectomisé contraint.

L'abaissement de la filtration glomérulaire chez le rat surrénalectomisé libre qui a été décrit par d'autres auteurs (BONJOUR, 1966 ; CORTNEY, 1969) s'accroît pendant la contrainte (Tableau XVIII) et permet d'expliquer en partie la diminution de l'excrétion de l'eau. La surrénalectomie révèle l'influence de l'exercice musculaire qui réduit la filtration glomérulaire pendant la contrainte. Une variation semblable a d'ailleurs été décrite chez l'homme pendant un exercice au cycloergomètre (AURELL et coll., 1967).

La surrénalectomie prive également l'organisme des hormones glucocorticoïdes qui augmentent la filtration glomérulaire et diminuent la réabsorption fractionnée de l'eau au niveau du tube contourné proximal et du tube distal (WIEDERHOLT et WIEDERHOLT, 1968). Pendant la contrainte, une modification de la réabsorption de l'eau n'est donc pas à écarter chez le rat surrénalectomisé.

- 3) Sodium et chlore : Chez l'animal surrénalectomisé il existe au cours de la contrainte une rétention de ces deux ions qui s'oppose à l'excrétion accrue des animaux contraints non opérés. Les pourcentages de diminution de l'excrétion du sodium et du chlore (-66 p.cent et -51 p.cent respectivement) se rapprochent de celui du volume urinaire (-83 p.cent). Ainsi, en absence d'aldostérone, la baisse de l'excrétion du sodium est probablement consécutive à celle de l'eau. Les variations du chlore sont parallèles à celles du sodium et s'expliquent par des mécanismes passifs assurant l'équilibre ionique de l'urine.

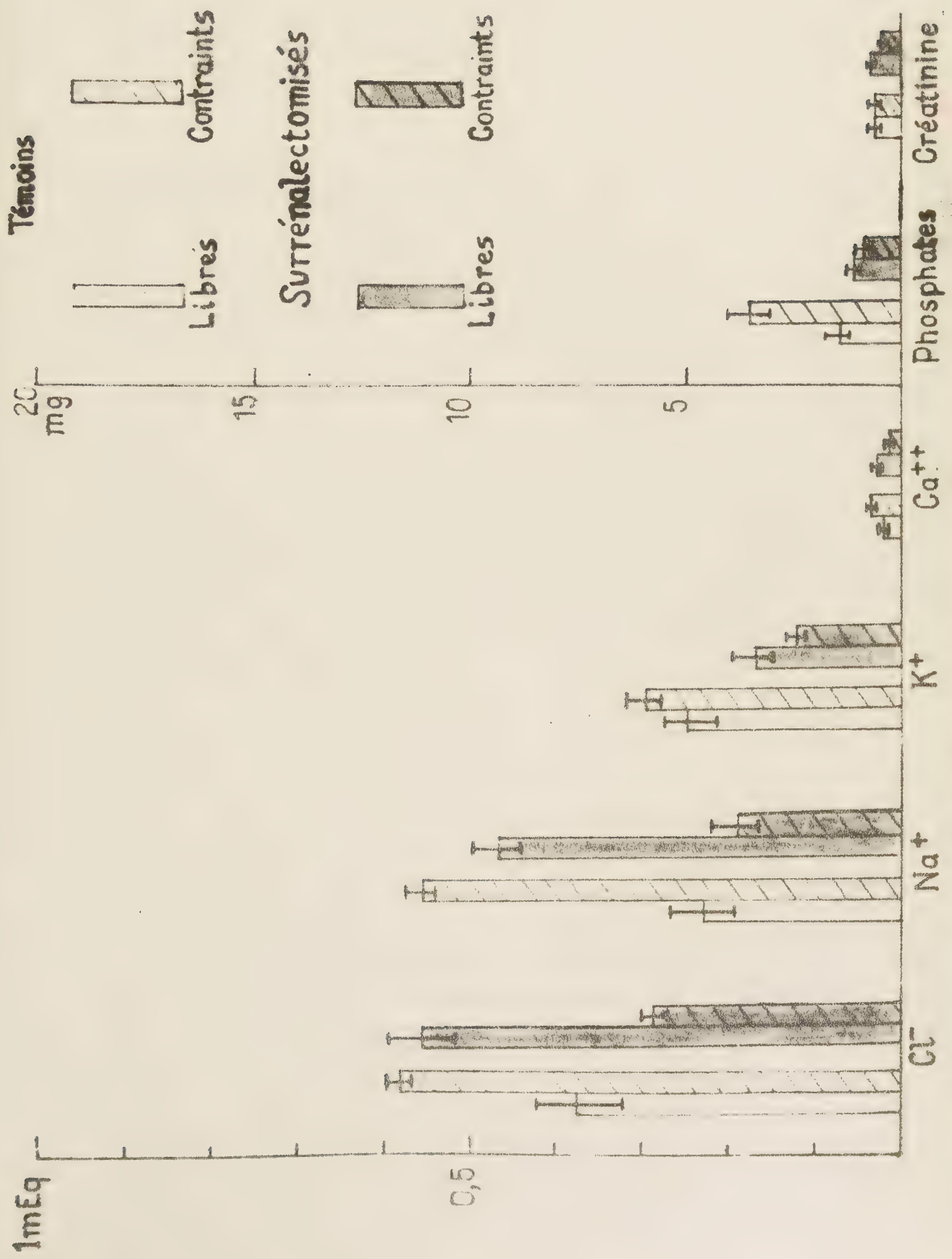


Figure 13 - Excrétions urinaires après 6 heures de contrainte chez le rat mâle surrénalectomisé

- 4) Potassium : A la suite de la surrénalectomie, nous retrouvons chez les animaux libres, la diminution classique de l'excrétion du potassium par suite de l'absence d'hormones corticoïdes au niveau du tubule distal. La contrainte amplifie ce phénomène (excrétion 126 μ Eq contre 167 μ Eq) et la rétention ainsi observée est probablement due à l'influence de l'exercice musculaire sur la filtration glomérulaire.
- 5) Calcium et phosphates : La calciurie est significativement plus faible chez les surrénalectomisés contraints, ce qui s'oppose à l'excrétion accrue des animaux témoins. Nous observons également chez l'animal surrénalectomisé, une variation de la calciurie parallèle à celle du sodium urinaire, qui est en accord avec les travaux récents sur la réabsorption de ces deux ions au niveau du tube proximal (ANTONIU et coll., 1969). L'excrétion des phosphates se situe, après la contrainte, au niveau de celle des animaux libres. Nous ne retrouvons donc plus après la surrénalectomie l'hyperphosphaturie précédemment mise en évidence lors de l'épreuve. Nous pouvons cependant noter que l'excrétion des phosphates est la seule à ne pas diminuer significativement chez le rat surrénalectomisé contraint. Si nous admettons l'hypothèse d'une sécrétion de parathormone pendant la contrainte, elle nécessite la présence des surrénales pour entraîner l'augmentation de la phosphaturie. Ce fait est à rapprocher du manque d'action de l'hormone parathyroïdienne chez le cobaye médullosurrénalectomisé (MARNAY-GULAT et coll., 1970).

CONCLUSION

Après surrénalectomie, nous ne retrouvons plus l'augmentation caractéristique de la diurèse et des électrolytes urinaires chez l'animal contraint. Nous observons, au contraire, une diminution significative de l'excrétion de l'eau et des électrolytes, phosphates exceptés. Les deux constatations faites après la contrainte chez le rat, excrétion accrue de catécholamines associée à une diurèse augmentée et baisse de la diurèse après surrénalectomie renforcent l'hypothèse de l'intervention des catécholamines dans l'accroissement de l'excrétion de l'eau. La surrénalectomie permet de se rendre compte des conséquences de l'exercice musculaire sur les excrétions pendant la contrainte : abaissement de la filtration glomérulaire et de la diurèse, diminution de l'excrétion du sodium, du chlore, du calcium et du potassium, modifications qui n'étaient pas visibles au cours de la contrainte de 3 ou 6 heures chez l'animal porteur de ses surrénales.

C H A P I T R E V I I I

=====

ACTION DE LA SURRENALECTOMIE PARTIELLE

(MEDULLOSURRENALECTOMIE)

La surrénalectomie totale aggrave la production des ulcères de contrainte mais il est difficile de déterminer quel est le facteur qui peut être mis en cause étant donné la suppression simultanée des hormones de la médullaire et de la corticale. Les modifications urinaires que nous avons observées pendant l'ulcérogénèse peuvent également avoir plusieurs origines. L'augmentation des catécholamines urinaires nous laisse supposer que la médullosurrénale joue un rôle prépondérant et pourrait être à l'origine des ulcères puisque ces hormones sont parfois utilisées pour provoquer des ulcères expérimentaux chez le Rat (SETHBHAKDI et coll., 1970). Aussi nous avons cherché une approche physiologique qui permette d'obtenir un animal sans médullosurrénale mais avec un cortex fonctionnel. La démédullation par chirurgie ou par électrocoagulation ne supprime pas totalement les catécholamines surrénaliennes (BRUDIEUX et DELOST, 1967). Les greffes de surrénale au niveau de la rate ou de la capsule rénale ne permettent pas une régénération complète du cortex. Nous avons donc utilisé une technique récente qui consiste à réaliser une autogreffe surrénalienne homotypique chez le rat quelques jours après sa naissance (BRUDIEUX, 1969). La médullaire dégénère et le cortex se développe en présentant la structure et la vascularisation d'une glande normale. Il faut seulement attendre 5 mois après l'autogreffe pour que le développement cellulaire soit suffisant.

TECHNIQUES UTILISEES

Pour vérifier la régénération des surrénales, nous avons effectué des coupes histologiques sur les glandes prélevées après l'épreuve de métabolisme ou de contrainte de 24 heures, chez le rat femelle. Elles ont été fixées pendant 5 jours dans du liquide de BOUIN puis incluses dans des blocs de paraffine avant d'être coupées de façon sériée. Deux colorations ont été utilisées, la coloration classique à l'hémalum-éosine et la coloration de MALLORY qui permet une meilleure différenciation des cellules (MARTOSA et MARTOSA, 1967).

Pour les déterminations de la teneur en acide ascorbique des surrénales, nous avons fait appel à la technique de MEUNIER, décoloration du bleu d'indophénol à pH 4 (MEUNIER, 1937) sur le surnageant déprotéinisé provenant du broyage des deux surrénales d'un même animal (RAYNAUD et coll., 1968).

La corticostérone plasmatique a été évaluée par la méthode de SILBER et BUSCH, utilisant la fluorescence de la corticostérone en milieu sulfurique et éthanolique (in JAYLE, 1962, p. 225). Les prélèvements sanguins ont été pratiqués après 24 heures de contrainte chez des animaux anesthésiés au pentobarbital, par ponction à l'aorte abdominale.

REALISATION DE L'AUTOGREFFE SURRENALIENNE CHEZ LE JEUNE RAT WISTAR

Afin d'avoir à notre disposition des animaux aussi voisins que possible de ceux utilisés dans les expériences précédentes, nous avons obtenu de notre éleveur des femelles au 14^{ème} jour de la gestation. Elles ont gardé le même régime alimentaire que dans leur élevage d'origine afin qu'un changement de régime ne vienne pas s'ajouter aux modifications des conditions d'élevage. Le lendemain de la mise bas les animaux sont comptés, puis surveillés quotidiennement en vue de l'autogreffe qui est pratiquée 12 à 14 jours après la naissance. Les animaux d'une même portée sont opérés en une fois : après anesthésie à l'éther, nous agissons de la même façon que lors d'une surrénalectomie classique : chaque surrénale est successivement séparée de ses connexions nerveuses et vasculaires et sortie de l'organisme pour permettre son identification. L'autogreffe consiste à remettre l'organe en place après environ 10 secondes. L'animal, une fois marqué, n'est remis avec sa mère qu'après son réveil. La mortalité opératoire est faible mais les soins accordés par chaque mère à sa portée sont quelques fois insuffisants et la réussite de l'opération est éventuellement compromise. Le changement des conditions d'élevage pendant la gestation est peut-être responsable de ce comportement anormal des mères.

Les animaux sont sevrés et séparés selon leur sexe, 2 semaines après l'opération. Ils ont environ 1 mois. Le régime * qui leur est fourni est celui donné précédemment à la mère et qu'ils ont d'ailleurs commencé à utiliser avant la séparation. Chaque cage d'élevage correspond en général aux animaux d'une même portée. La croissance des rats est suivie individuellement ce qui permet de répartir les animaux de façon équilibrée entre les groupes expérimentaux. Les courbes de croissance des animaux témoins et autogreffés sont très voisines (Figure 14) nous pouvons ainsi espérer une bonne régénération de la surrénale.

Comme preuve indirecte de la réussite de l'autogreffe, nous avons pratiqué 3 mois après l'opération, deux épreuves métaboliques de 24 heures, avec et sans nourriture, à 15 jours d'intervalle. Les résultats (Tableau XIX et Figure 15) montrent que les animaux opérés répondent comme les témoins à la privation de nourriture par une augmentation très nette de la diurèse, caractéristique d'un cortex fonctionnel (MORRISON, 1967). Les excrétions des ions ne sont pas modifiées à part une baisse significative de la phosphaturie chez les rats autogreffés. Au cours de l'épreuve métabolique réalisée chez les animaux nourris, il n'existe pas de différence entre les deux groupes étudiés (Tableau XIX, Figure 16).

La croissance et les excrétions de 24 heures étant peu différentes de celles des témoins, nous avons décidé de réaliser les essais de contrainte 4 mois après l'opération. Une deuxième série a été conduite avec des animaux opérés depuis 5 mois afin de voir si une régénération poursuivie plus longtemps présentait des avantages.

RESULTATS

- 1) Après la contrainte de 6 heures, chez le rat mâle, nous observons une augmentation de la fréquence et de la gravité des ulcères chez les animaux autogreffés par rapport aux témoins contraints (Tableau XX). Les excrétions sont différentes entre les deux groupes de rats contraints (Tableau XXI, Figure 17). L'augmentation de la diurèse et de l'excrétion de sodium et de chlore est plus faible chez les animaux autogreffés que chez les témoins.
- 2) Après la contrainte de 24 heures, réalisée chez le rat femelle, nous n'observons plus de différence entre les excrétions de l'eau des animaux témoins et opérés et les ulcères sont aussi fréquents dans les deux groupes (Tableau XXIV).

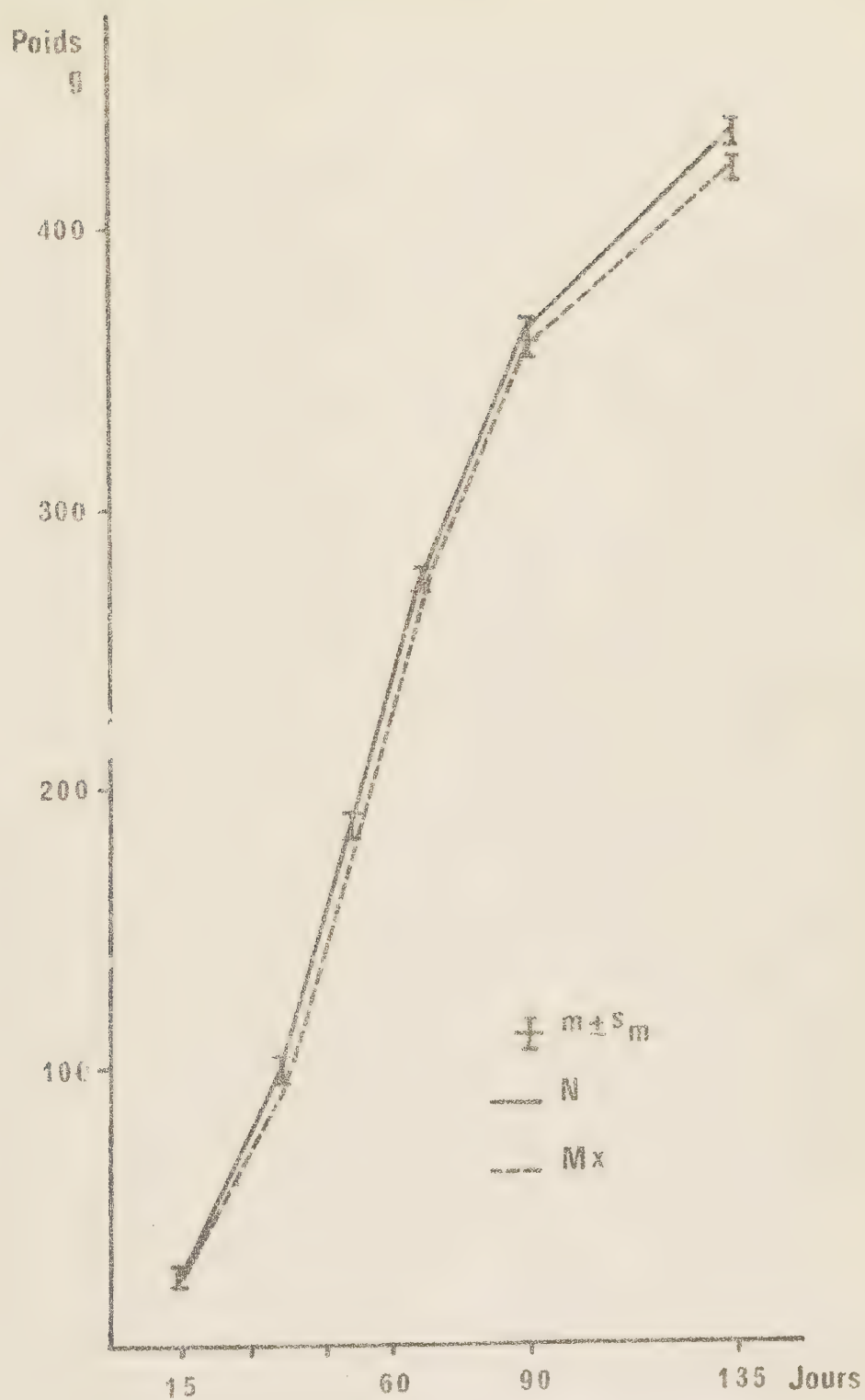


Figure 14 - Courbe de croissance des Rats Wistar mâles
Médullosurrénalectomisés (Mx) et Non Opérés (N)

TABLEAU XIX

Excrétions urinaires après 24 heures chez les Rats mâles Non Opérés (N)
et Médullosurrénalectomisés par autogreffa depuis 4 mois (Mx)

Données déterminées	Diète hydrique		Alimentation normale	
	N (38)	Mx (30)	N (44)	Mx (34)
Poids g	404 ± 5,24	388 ± 6,56	430 ± 6,78	432 ± 6,14
Perte pondérale g	24,0 ± 1,00	23,0 ± 1,16	—	—
Volume urinaire ml	22,1 ± 2,11	22,8 ± 2,00	10,0 ± 0,430	11,4 ± 0,876
Créatinine mg	11,8 ± 0,311	11,9 ± 0,342	11,4 ± 0,267	11,5 ± 0,329
Chlorures µEq	707 ± 35,7	708 ± 38,8	2010 ± 104	1866 ± 135
Sodium µEq	479 ± 49,3	539 ± 43,6	1550 ± 101	1521 ± 120
Potassium µEq	1292 ± 51,2	1260 ± 48,5	2449 ± 79,7	2369 ± 105
Calcium µg	433 ± 69,4	455 ± 57,3	980 ± 95,3	868 ± 94,9
Phosphates µg	17.240 ± 583	15.070 ± 558**	22.693 ± 670	21.700 ± 840

m ± s_m ** P < 0,01

() Nombre d'animaux

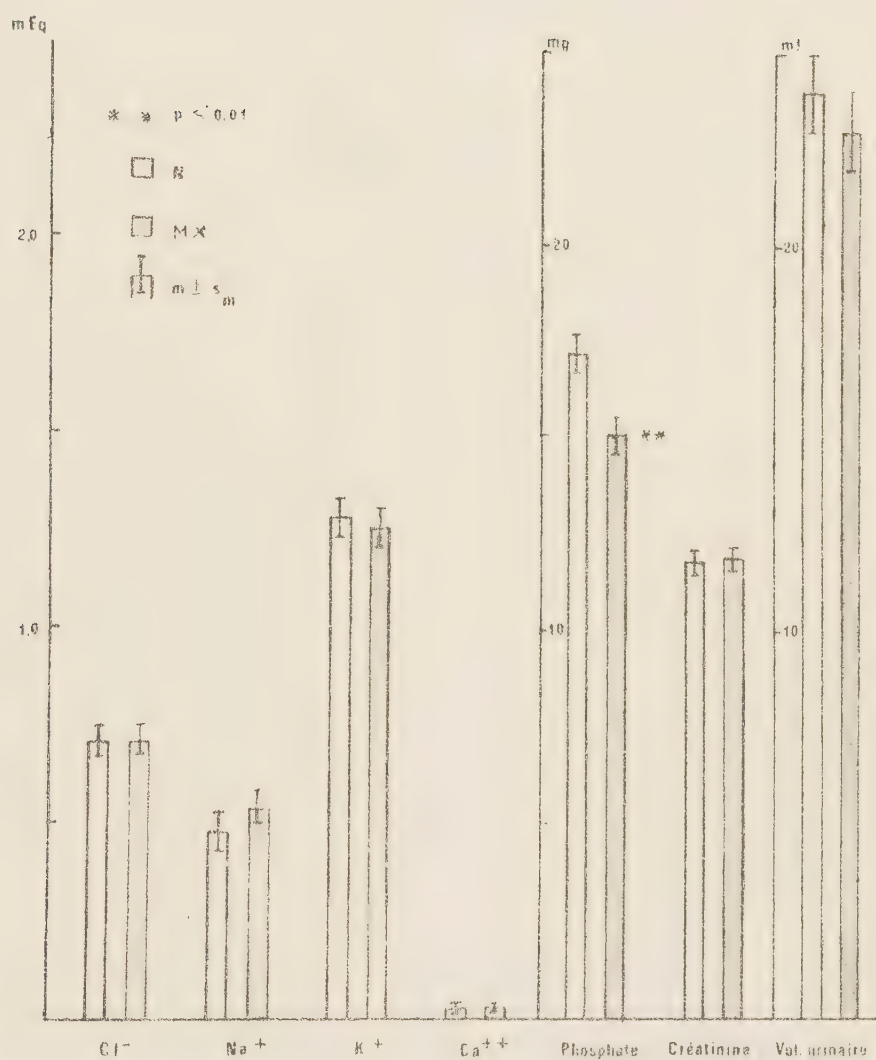


Figure 15 - Excrétions urinaires pendant 24 heures chez le Rat mâle non opéré (N) et Médullosurrénalectomisé (Mx) à la diète hydrique

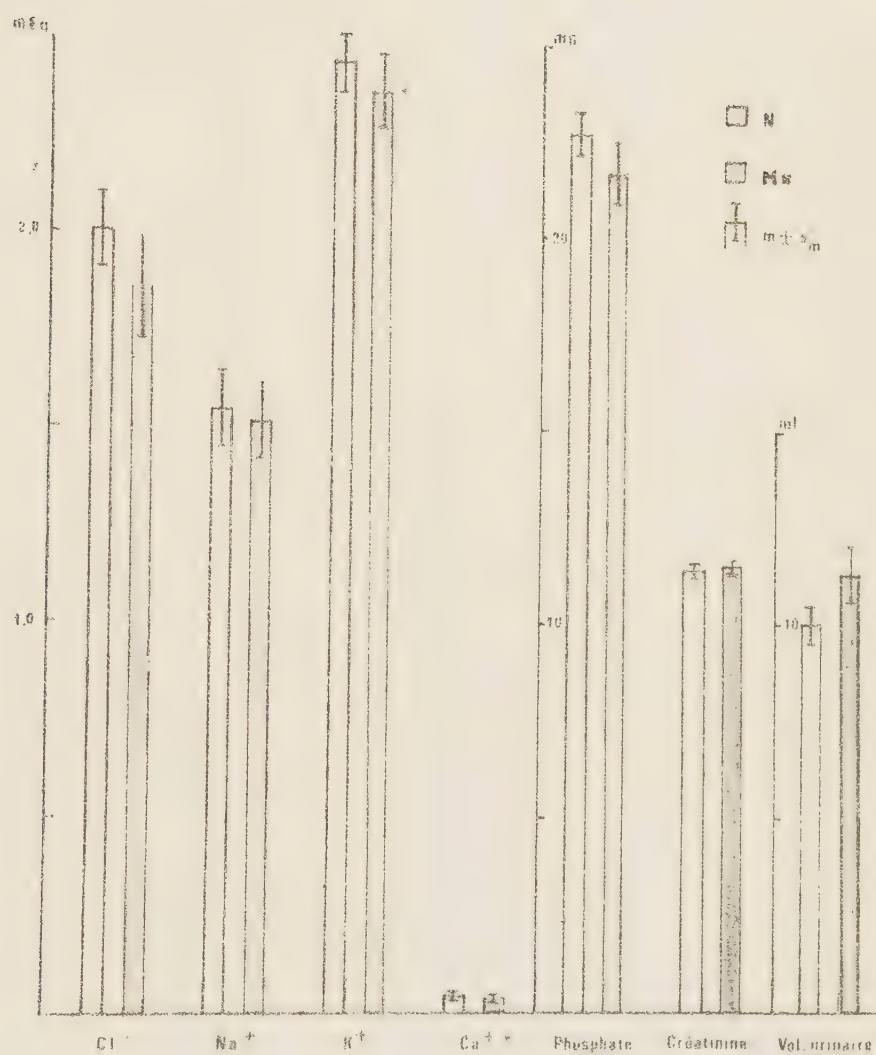


Figure 16 - Excrétions urinaires pendant 24 heures chez le Rat mâle non opéré (N) et Médullosurrénalectomisé (Mx) avec alimentation normale

TABLEAU XX

Influence de la Médullosurrénalectomie par autogreffe
sur la production des Ulcères au cours de la Contrainte de 6 heures (C)
chez le Rat mâle Non opéré (N) ou Médullosurrénalectomisé par autogreffe (Mx)

Données déterminées	NC	MxC	Analyse Statistique
Nombre d'animaux	27	31	$P < 0,05$ (χ^2)
Animaux porteurs d'ulcères	15	26	
Fréquence d'ulcération p.cent	55	83	
Index ulcéreux	$2,18 \pm 0,277$	$2,84 \pm 0,180$	$P = 0,05$ (F)

$\begin{matrix} + \\ m - s \\ m \end{matrix}$

TABEAU XXI

Excrétions urinaires chez le Rat mâle Libre (L) ou Contraint (C)
Non Opéré (N) ou Médullosurrénalectomisé par autogreffe (Mx) pendant 6 heures
(m + s)
m

Données déterminées	N		Mx		Analyse Statistique NC/MxC
	L (25)	C (18)	L (14)	C (22)	
Poids g	428 ± 8,99	431 ± 12,1	422 ± 9,36	435 ± 8,05	
Perte pondérale g	11,0 ± 0,937	21,0 ± 1,65 ***	11,0 ± 1,36	17,0 ± 1,09 **	*
Volume urinaire ml	1,9 ± 0,252	11,0 ± 0,724 ***	1,8 ± 0,189	8,5 ± 0,637 ***	**
Créatinine mg	2,79 ± 0,172	3,71 ± 0,152 ***	2,56 ± 0,221	3,68 ± 0,166 ***	
Chlorures µEq	532 ± 58,2	1293 ± 96,0 ***	429 ± 52,1	986 ± 83,8 ***	**
Sodium µEq	295 ± 47,0	1000 ± 90,5 ***	201 ± 36,3	619 ± 76,2 ***	**
Potassium µEq	347 ± 42,8	639 ± 35,7 ***	298 ± 24,2	668 ± 49,1 ***	
Calcium µg	419 ± 87,4	790 ± 107 **	236 ± 89,9	878 ± 123 ***	
Phosphates µg	2970 ± 320	5010 ± 434 ***	2230 ± 279	4870 ± 331 ***	

* P < 0,05

** P < 0,025

*** P < 0,01

**** P < 0,001

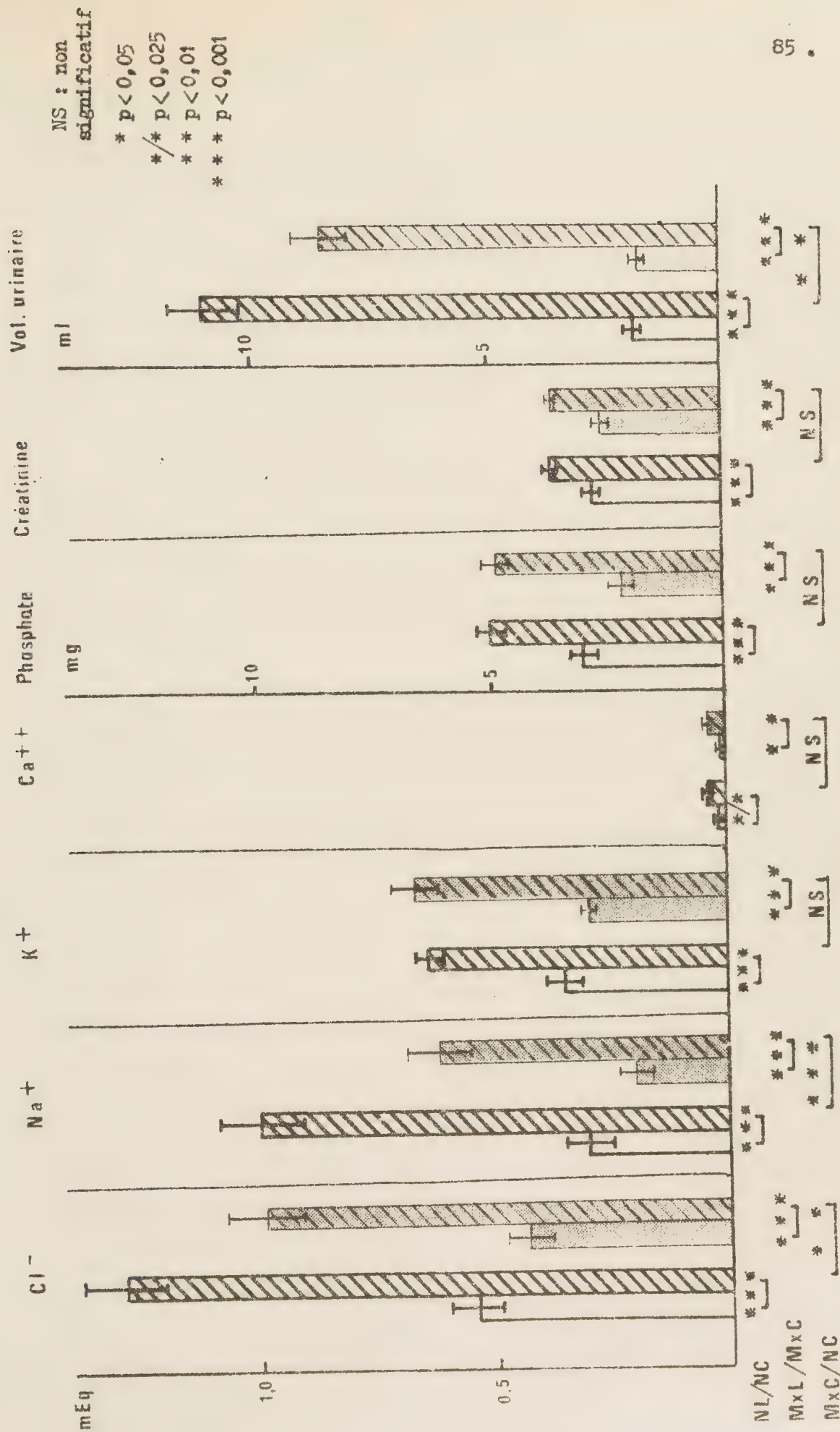


Figure 17 - Excrétions urinaires en 6 heures chez le Rat mâle libre NL □ ou contraint NC ▨ ; Médullosurrénalectomisé libre MxL □ ou contraint MxC ▨

DISCUSSION

- 1) Régénération du seul cortex : Après l'épreuve métabolique et la contrainte de 24 heures réalisée chez la femelle, ou de 6 heures chez le mâle, nous avons étudié la régénération surrénalienne de différentes façons : par pesée des surrénales, par examen de coupes histologiques, par des dosages d'acide ascorbique dans les surrénales, de corticostérone dans le plasma et de catécholamines dans les urines. En effet, notre but en choisissant l'autogreffe surrénalienne était de priver l'organisme de ses catécholamines surrénaliennes en perturbant le moins possible le fonctionnement du cortex.

a/ L'étude pondérale des surrénales autogreffées a fourni les résultats qui figurent dans le tableau XXII. Les surrénales autogreffées sont nettement moins développées que celles des animaux témoins. Si l'on retranche la partie médullaire estimée à 12 pour cent (BRUDIEUX, 1969) la régénération atteint pour les mâles, après 4 mois, 58 pour cent, après 5 mois, 57 pour cent et 54 pour cent pour les femelles après 5 mois.

Nos résultats sont nettement inférieurs à ceux de BRUDIEUX : les souches de rats sont différentes et les réactions à la surrénalectomie sont connues pour varier d'une souche à l'autre, mais plus certainement entre en jeu la période d'attente entre la naissance et l'opération. Elle est de 12 jours en moyenne pour notre expérimentation et de quelques jours seulement dans la technique proposée. La durée de la régénération paraît en effet suffisante puisqu'il n'y a pas de différence dans notre cas, entre les animaux greffés depuis 4 ou 5 mois.

b/ Les études histologiques effectuées sur des coupes sériées de surrénales après une épreuve métabolique chez la femelle confirment que la régénération corticale bien que très développée n'est pas parfaite (Figure 18). Nous retrouvons la capsule fibreuse de la surrénale, la zone glomérulée très nette et la zone fasciculée; cependant il subsiste des résidus de dégénérescence au milieu des travées de la zone fasciculée et parmi la zone réticulée. Par contre on ne retrouve que quelques amas de cellules dégénérées au niveau de la zone médullaire (Figure 18d).

c/ Nous avons pu évaluer le fonctionnement du cortex surrénalien en mesurant la teneur en acide ascorbique des surrénales et en dosant la corticostérone plasmatique, après la contrainte ulcérogène.

TAB. I. 1

Poids des Surrénales chez le Rat mâle et femelle Libre (L) et Contraint (C)

Non Opéré (N) et Médullosurrénalectomisé par autogreffe (Mx)

après 6 et 24 heures

Durée de l'épreuve	Poids déterminés	N			Mx			Analyse statistique	
		L	C		L	C		NL/MxL	NC/MxC
6 heures	Rats mâles g	(23) 428 ± 3,99	(16) 431 ± 12,1	(8) 422 ± 9,36	(14) 435 ± 8,05				
	Surrénale gauche mg	22,9 ± 1,52	22,7 ± 1,40	14,6 ± 3,39	15,4 ± 1,35		**		**
	Surrénale droite mg	18,9 ± 0,389	23,9 ± 1,23	9,6 ± 1,89	9,3 ± 1,29		***		***
	Total mg	41,8 ± 2,47	46,7 ± 2,76	24,2 ± 2,33	25,4 ± 2,15		***		***
6 heures	Rats mâles g		(9) 482 ± 20,5		(9) 565 ± 13,5				*
	Surrénale gauche mg		27,0 ± 3,68		19,0 ± 3,63				*
	Surrénale droite mg		25,4 ± 2,08		17,5 ± 3,09				***
	Total mg		52,4 ± 4,69		31,9 ± 4,53				
24 heures	Rats femelles g		(6) 333 ± 9,5		(6) 316 ± 12,1				
	Surrénale gauche mg		43,0 ± 2,87		31,8 ± 6,62				*
	Surrénale droite mg		40,6 ± 4,92		16,4 ± 8,89				**
	Total mg		83,6 ± 7,58		42,9 ± 14,9				

() Nombre d'animaux

m ± sm

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001

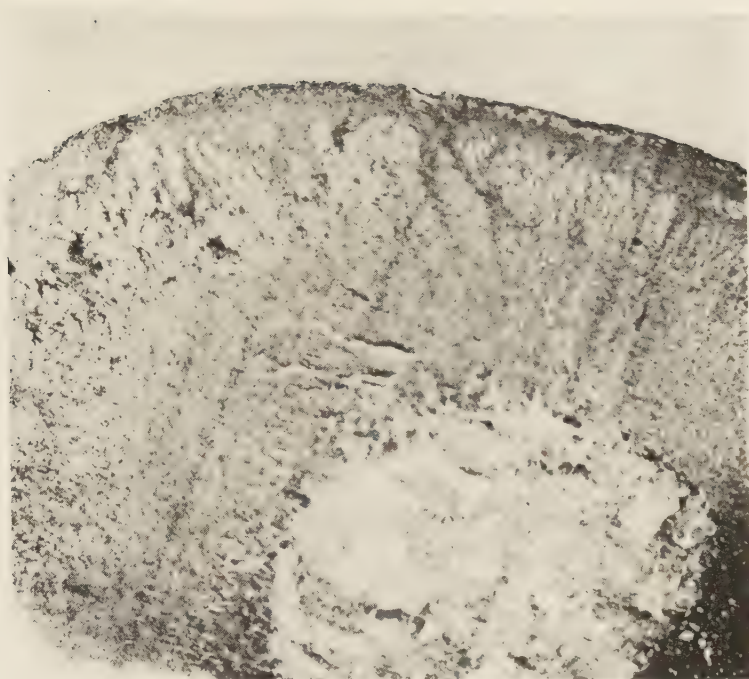


FIGURE 18a. — Microphotographie de la surrénale d'un animal témoin non opéré, au grossissement $\times 25$. (Rat femelle).

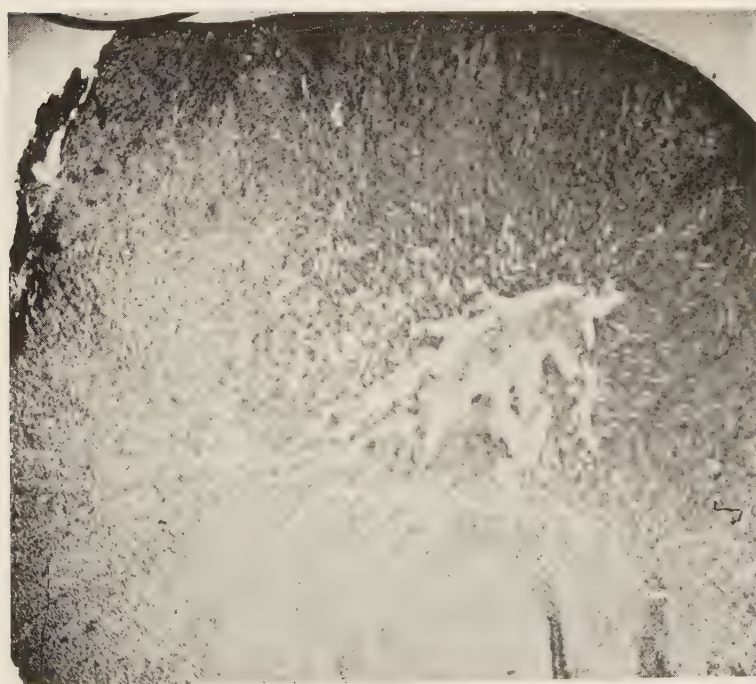


FIGURE 18b. — Microphotographie de la surrénale d'un animal témoin médullosurrénalectomisé, au grossissement $\times 25$. (Rat femelle, 5 mois après opération).

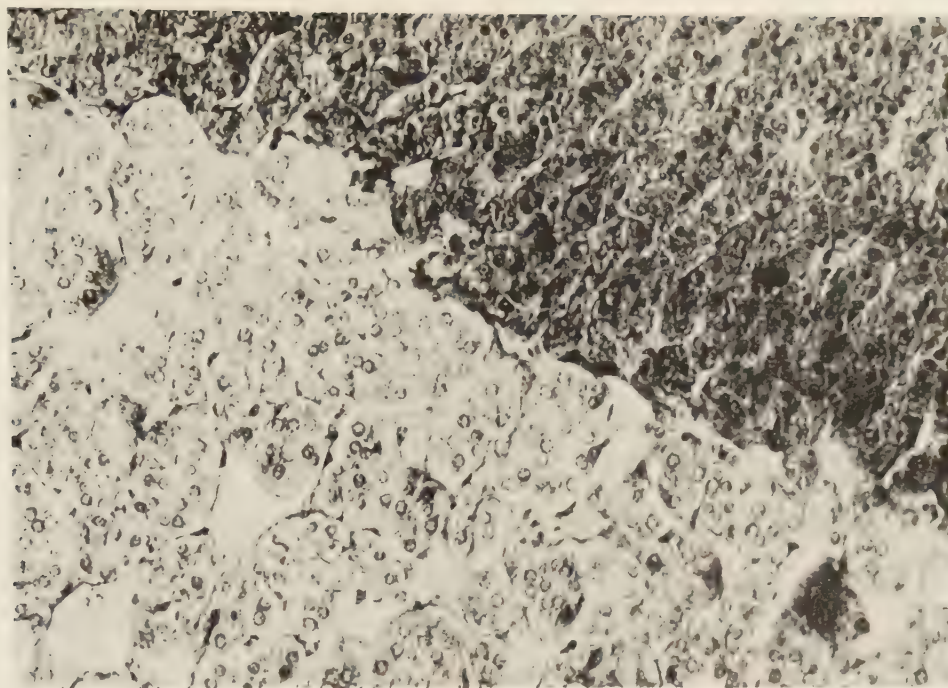


FIGURE 18c. — Microphotographie de la zone médullaire d'un animal témoin non opéré, au grossissement $\times 160$. (Rat femelle).

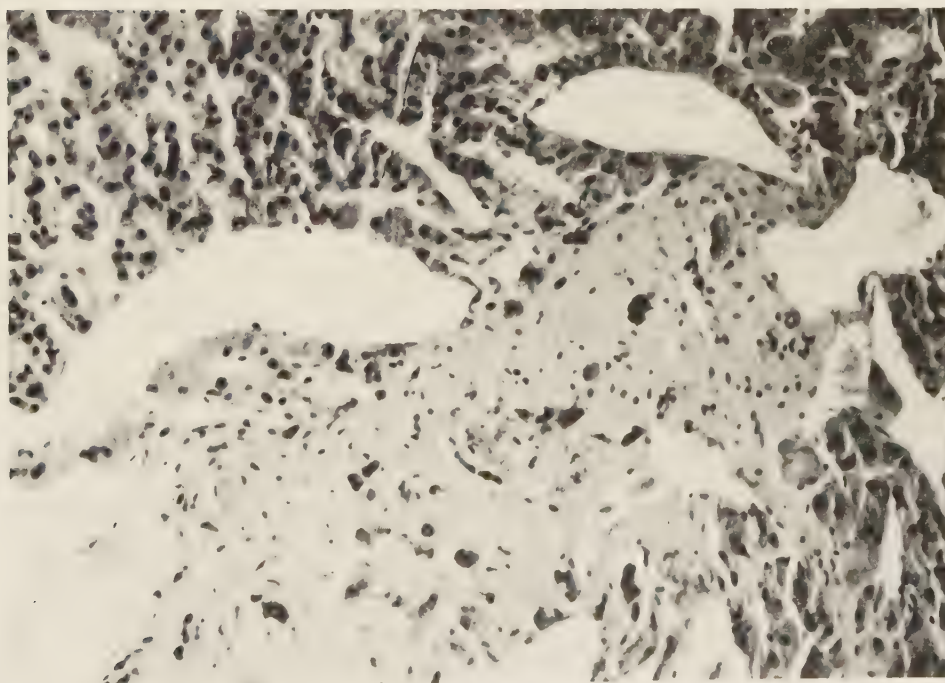


FIGURE 18d. — Microphotographie de la zone médullaire d'un animal témoin médullosurrénalectomisé, au grossissement $\times 160$. (Rat femelle, 5 mois après opération).

Bien que son intervention sur la biosynthèse des hormones ne soit pas établie, l'acide ascorbique surrénalien est considéré comme un index relatif de l'état fonctionnel des surrénales. Après 6 heures de contrainte chez le mâle ou 24 heures de contrainte chez la femelle, les surrénales des rats autogreffés présentent une concentration en acide ascorbique équivalente à celle des animaux non opérés (Tableau XXIII) bien que leur teneur absolue soit plus faible.

La corticostérone plasmatique, 24 heures après le début de la contrainte, est aussi élevée chez les rats autogreffés que chez les témoins (Tableau XXIV). Le niveau de repos étant d'environ 20µg pour 100ml, nous voyons que le résultat trouvé, voisin de 100 µg pour 100ml, indique une réponse des surrénales à l'agression semblable pour les deux groupes étudiés. Une étude du fonctionnement corticosurrénalien après autogreffe a également montré l'absence de différence entre les animaux greffés et témoins au niveau de la corticostérone plasmatique après une agression de 15 minutes par l'éther (BRUDIEUX, 1969).

Les évaluations de l'acide ascorbique surrénalien et de la corticostérone plasmatique indiquent donc que le fonctionnement du cortex après autogreffe est correct malgré les différences morphologiques signalées.

d/ L'étude des catécholamines urinaires, adrénaline et nor-adrénaline, nous permet, d'autre part, d'affirmer que la médullosurrénale n'est plus fonctionnelle.

Après une épreuve métabolique de 24 heures, nous ne retrouvons plus que le quart seulement de l'adrénaline des témoins chez les rats femelles opérés (Tableau XXIV, Figure 19). Chez le chat la démédullation chirurgicale faite en deux temps montre une diminution importante de l'excrétion de l'adrénaline après l'intervention sur la deuxième surrénale (SAKAI, 1967). D'autres études, ont d'ailleurs prouvé que la surrénalectomie n'est pas suivie par la disparition complète de l'adrénaline urinaire; le cœur serait en particulier capable de transformer la nor-adrénaline en adrénaline (CAESAR et coll., 1970).

Après autogreffe surrénalienne chez le Rat nous observons une diminution de la nor-adrénaline urinaire légère et non significative. Chez le Rat, l'augmentation de la nor-adrénaline urinaire après la surrénalectomie totale, signe d'une production accrue au niveau du myocarde, disparaît lorsqu'il reçoit une dose de corticostérone; il en est de même pour l'excrétion d'hydroxyméthoxy-phénylglycol (H M P G) après injection d'hydrocortisone (CAESAR et coll., 1970). Dans notre cas, l'absence d'augmentation de la nor-adrénaline urinaire chez l'animal autogreffé est donc un signe de plus du fonctionnement cortical.

TABLEAU XXIII

Acide Ascorbique Surrénalien et Corticostérone Plasmatique
chez le Rat Non Opéré (N) ou Médullosurrénalectomisé par autogreffa (Mx)
après la Contrainte (C) de 6 heures et de 24 heures

Données déterminées	NC	MxC	Analyse Statistique
<u>Contrainte de 6heures</u> (Rat mâle)			
Acide Ascorbique surrénalien µg	(9) 72,8 ± 9,12	(9) 40,4 ± 11,0	P < 0,05 Non Significatif
Concentration mg p.100g	(9) 153 ± 7,03	(9) 124,7 ± 13,9	
<u>Contrainte de 24heures</u> (Rat femelle)			
Acide Ascorbique surrénalien µg	(5) 123 ± 16,1	(5) 82,8 ± 10,7	P < 0,05 Non Significatif
Concentration mg p.100g	(5) 149 ± 18,0	(5) 169 ± 12,9	
Corticostérone plasmatique µg p.100ml	(6) 95 ± 11,9	(6) 103 ± 17,1	Non Significatif

$$\begin{matrix} + \\ m - s \\ m \end{matrix}$$

() Nombre d'animaux

TABLEAU XXIV
Excrétion de l'Eau et des Catécholamines chez le Rat femelle Libre (l.) ou Contraint (C)
Non Opéré (N) et Médullosurrénalectomisé par autogreffe (Mx) pendant 24 heures

Données déterminées	N		Mx		Analyse statistique	
	L	C	L	C	NL/MxL	NC/MxC
Poids g	(5) 333 ± 6,97	(6) 333 ± 9,50	(5) 300 ± 10,3	(6) 316 ± 12,1		
Animaux porteurs d'ulcères	—	5 sur 6	—	5 sur 6		
Volume urinaire ml	(5) 11,5 ± 3,20	(5) 14,5 ± 1,91 ^(*)	(4) 11,2 ± 2,61	(4) 13,6 ± 1,44 ^(*)		N.S.
Catécholamines						
Adrenaline µg	(4) 0,117 ± 0,0173	1,205 ± 0,195 ^{***}	0,0305 ± 0,0087 ⁽⁴⁾	0,0305 ± 0,0142 ⁽⁵⁾	***	***
Noradrénaline µg	(4) 0,385 ± 0,0806	1,45 ± 0,129 ⁽⁵⁾	0,358 ± 0,0087 ⁽⁴⁾	1,06 ± 0,136 ^{***} (5)	N.S.	N.S.

(*) Blocs casualisés * P < 0,05 *** P < 0,001 N.S. Non Significatif + - s m

() Nombre d'animaux

2) Excrétions urinaires pendant la contrainte

a/ Catécholamines : Chez le rat femelle, après la contrainte de 24 heures, l'excrétion des catécholamines est multipliée par 9 pour l'adrénaline et par 2,5 pour la nor-adrénaline. Chez le rat autogreffé la disparition de la médullosurrénale prévient l'augmentation de l'adrénaline urinaire mais l'accroissement de la nor-adrénaline est cependant très significatif (Tableau XXIV).

Chez le rat mâle après 6 heures de contrainte, nous observons une augmentation de l'adrénaline supérieure à celle de la nor-adrénaline contrairement à ce qui se passe en 24 heures chez la femelle (Tableau XXV, Figure 20). Comme il était prévisible, la stimulation des surrénales au début de l'épreuve produit une élimination massive d'adrénaline dès 6 heures, tandis que le niveau d'activité du système sympathique se maintenant pendant toute la contrainte conduit à une excrétion majoritaire de nor-adrénaline après 24 heures.

Chez les rats mâles autogreffés, l'élimination de la nor-adrénaline est supérieure à celle d'adrénaline, même après 6 heures de contrainte. Cependant le niveau d'excrétion de l'adrénaline ($0,200 \mu\text{g}/6\text{h}$) est très supérieur à celui qui est habituellement retrouvé chez le Rat autogreffé en absence d'agression ($0,015 \mu\text{g}/6\text{h}$) (GULAT-MARNAY, 1970). Nous observons donc une réponse différente à l'agression suivant le sexe : pas d'augmentation de l'adrénaline urinaire chez les femelles autogreffées et augmentation significative chez les mâles. En effet, il paraît improbable que l'origine de cette différence soit imputable à la technique d'autogreffe : les mâles et les femelles ont été opérés simultanément et la régénération a duré 5 mois. D'autre part, la disparition des catécholamines surrénaliennes est aussi complète chez le mâle que chez la femelle (BRUDIEUX, 1969). Une transformation de la nor-adrénaline en adrénaline au niveau périphérique (cardiaque en particulier), plus importante chez le mâle, permettrait d'expliquer notre observation.

b/ Diurèse : La diurèse augmente pendant la contrainte de 6 heures de façon différente selon qu'il s'agit d'animaux non opérés ou autogreffés. L'accroissement est moins important chez les autogreffés et cela de façon significative (Tableau XXV). La perte pondérale rend compte de ce phénomène; elle est en effet moins élevée chez les rats médullectomisés contraints. Les animaux opérés contraints éliminent moins de catécholamines ($0,560 \mu\text{g}$ contre $1,760 \mu\text{g}$) et leur diurèse est plus basse ($9,6\text{ml}$ contre $12,7\text{ml}$), la liaison entre la libération des catécholamines et l'augmentation de la diurèse paraît donc bien

TABLEAU XXV

Excrétions Urinaires de l'Eau et des Catécholamines chez le Rat mâle
Non Opéré (N) ou Médullosurrénalectomisé par autogreffa (Mx)
pendant la Contrainte de 6 heures (C)

Données déterminées	NC	MxC	Analyse Statistique
Poids g	(9) 482 ⁺ 20,5	(9) 565 ⁺ 13,5	P < 0,05
Animaux porteurs d'ulcères	4 sur 9	8 sur 9	
Perte pondérale g	(9) 22,2 ⁺ 2,90	(9) 21,3 ⁺ 2,00	Non Significatif
Volume urinaire ml	(9) 12,7 ⁺ 0,981	(9) 9,60 ⁺ 0,911	P < 0,05
Catécholamines			
Adrénaline µg	(5) 1,010 ⁺ 0,165	(5) 0,206 ⁺ 0,0265	P < 0,001
Noradrénaline µg	(5) 0,754 ⁺ 0,0815	(5) 0,336 ⁺ 0,0571	P < 0,001

m ⁺ s_m

() Nombre d'animaux

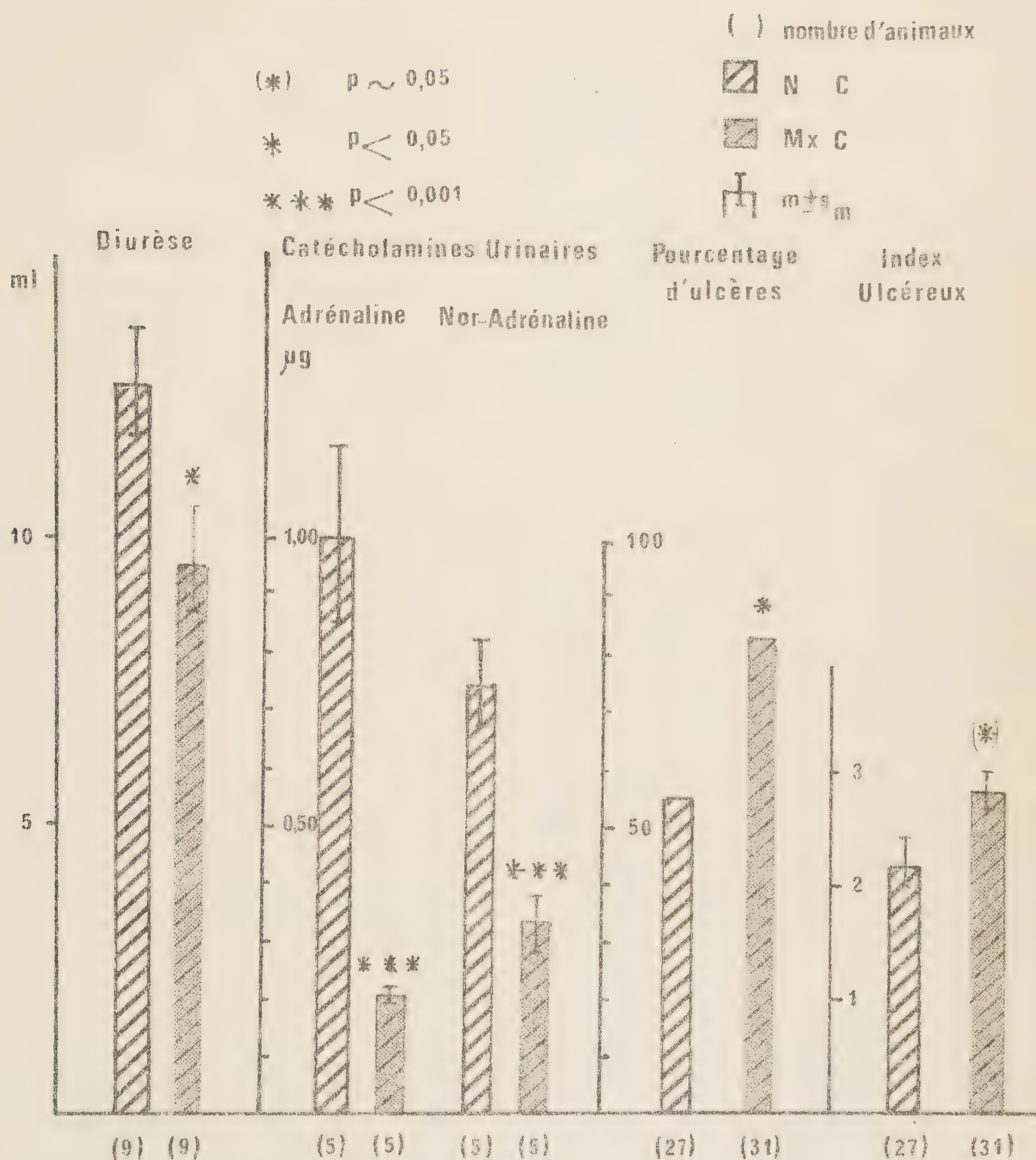


Figure 20 - Excrétion des Catécholamines chez le Rat mâle non opéré (N) et Médullosurrénalectomisé (Mx) pendant la contrainte ulcérogène de 6 heures

établie. Ladiurèse accrue est certainement due à l'élévation de la filtration glomérulaire que nous avons évaluée par l'épuration plasmatique de la créatinine endogène (Tableau XXVI); elle croît pendant la contrainte de façon égale chez les animaux non opérés et médullosurrénalectomisés. Nous sommes donc amenés à postuler l'intervention d'un autre mécanisme des modifications de la réabsorption.

c/ Créatinine urinaire : L'excrétion de la créatinine est très augmentée après 6h de contrainte chez l'animal autogreffé ou témoin. Nous avons précédemment trouvé chez le rat de 180g une légère augmentation en 3 heures et une diminution significative en 6 heures. Nous ne pouvons mettre en doute le recueil des urines des épreuves métaboliques puisque les valeurs trouvées en 6 heures (2,79 et 2,56mg) représentent bien le quart des valeurs déjà citées au cours des métabolismes de 24 heures.(11,8 et 11,4mg). L'âge des animaux (et donc le poids) est par contre très différent, 430g pour cette étude et 130g précédemment, nous en concluons que la cinétique du développement de l'agression est différente suivant l'âge et le poids de l'animal : l'augmentation de la créatinine urinaire atteint son maximum à des temps différents. D'ailleurs la fréquence des ulcères dénote une réponse à l'agression plus précoce chez les jeunes rats de 180g, 75 pour cent font des ulcères en 6 heures contre 55 pour cent chez les rats de 430g. Ce phénomène a déjà été décrit par de nombreux auteurs (BONFILS et coll., 1959a; BRODIE et HANSON, 1960 ; LAMBERT et coll., 1967).

d/ Sodium et chlore : Chez les rats non opérés et autogreffés les niveaux d'excrétion sont différents après la contrainte de 6 heures, bien que l'excrétion des animaux libres soit la même (Tableau XXI, p. 84). Les quantités plus faibles de catécholamines qui sont libérées pendant la contrainte chez les rats autogreffés permettent d'expliquer à la fois les différences dans la diurèse et l'excrétion du sodium et du chlore (KOCH et coll., 1968).

e) Kaliurie : L'excrétion du potassium est également augmentée dans les deux groupes d'animaux contraints. Une modification de la sécrétion des minéralocorticoïdes ne peut donc être mise en évidence entre les rats autogreffés et les témoins.

f) Calciurie : L'excrétion du calcium est augmentée significativement chez les animaux contraints témoins et autogreffés. Cette variation doit être reliée à l'observation récente décrivant des modifications de la calciurie en fonction de l'hémodynamique rénale (GONDA et coll., 1969). En effet, la libération des

TABLEAU XXVI

Epuration plasmatique de la Créatinine chez le Rat mâle
 Libre (L) ou Contraint (C), Non Opéré (N) ou Médullo surrénalectomisé par autogreffe (Mx),
 au cours de l'épreuve de 6 heures, exprimée en $\mu\text{l}/\text{mn}/\text{rat}$

Catégorie	L	C	Analyse Statistique
N	(23) 1980 $\pm$ 152	(14) 2575 $\pm$ 149	P < 0,025
Mx	(18) 1970 $\pm$ 121	(21) 2580 $\pm$ 147	P < 0,01

$\begin{matrix} + \\ m - s_m \end{matrix}$ () Nombre d'animaux

catécholamines surrénaliennes et la stimulation du système orthosympathique provoquent des changements dans la vascularisation des organes et en particulier des reins. Nous avons de plus signalé précédemment la liaison existant entre les mécanismes d'excrétion du calcium et du sodium (ANTONIOU et coll., 1969).

g) Phosphaturie : Elle s'accroît après la contrainte chez l'animal non opéré et médullosurrénalectomisé. La médullosurrénale ne paraît pas indispensable à l'augmentation de l'excrétion des phosphates urinaires caractéristique de l'agression réalisée par la contrainte, ce qui confirme les observations faites chez le rat déméduillé chirurgicalement lors d'un travail envisageant les relations entre les surrénales et les parathyroïdes (KENNY, 1966). Cependant en absence de toute agression, nous retrouvons une phosphaturie plus faible chez les autogreffés que chez les non opérés. Nous l'avons déjà notée au cours de la diète hydrique de 24 heures. Le taux cellulaire ou circulant des catécholamines, probablement plus faible chez les animaux autogreffés, permet d'expliquer cette observation, car les catécholamines exogènes augmentent la phosphaturie (MOREY et KENNY., 1964).

- 3) Ulcères : Après 6 heures de contrainte, nous observons une fréquence d'ulcération plus élevée chez le rat autogreffé. Cette augmentation est significative au seuil de 5 pour cent. Les ulcères sont plus nombreux et les estomacs sont plus hémorragiques (Élévation de l'Index ulcéreux de 2,34 contre 2,18). La médullosurrénalectomie, comme la surrénalectomie, favorise l'apparition des ulcères de contrainte; cependant après surrénalectomie totale, les ulcères et les hémorragies sont plus étendus. L'augmentation de la sensibilité aux ulcères de contrainte chez le rat privé d'une source importante de catécholamines est à rapprocher des travaux d'autres auteurs utilisant une contrainte associée à une stimulation électrique chez le rat, qui provoque constamment des ulcérations gastriques en quelques heures (ZABRODIN, 1969). On observe alors une diminution de la teneur en nor-adrénaline de l'estomac et du foie, qui précède l'apparition des ulcères. De plus, les modifications pathologiques survenant au niveau de l'estomac peuvent être prévenues en injectant une heure avant la contrainte de la D.O.P.A., précurseur des catécholamines ou en utilisant un inhibiteur de la monoamino-oxydase, l'iproniazide. Les sympatholytiques présynaptiques comme le brétylium, qui préviennent la diminution du stock intragranulaire des catécholamines empêchent également l'apparition des phénomènes dystrophiques (ZAVODSKAYA, 1970). Ce sont donc les stimulations nociceptives qui entraîneraient une activation du système nerveux central et une augmentation de l'activité du sympathique au niveau de

l'estomac, provoquant la disparition du stock tissulaire des catécholamines et l'épuisement qui en résulte conduit au développement des phénomènes pathologiques au niveau de la muqueuse gastrique.

En accord avec ces auteurs, nous avons montré précédemment que l'activation du système nerveux central était indispensable à la production des ulcères de contrainte et que l'ulcérogénèse s'accompagnait chez les rats médullectomisés d'une excrétion de nor-adrénaline, d'origine périphérique.

Mais d'un autre côté, il est bien connu que les catécholamines exogènes produisent des ulcérations : injectée dans l'artère stomacale, l'adrénaline provoque des ulcères de la petite courbure chez le Chien (NICOLOFF et coll., 1965) ; chez le Rat, 400 µg par kg d'adrénaline associés à une ligature du pylore, 4 heures au préalable, amènent 100 pour cent d'ulcères (SETHBHAKDI et coll., 1970). Ces deux observations qui paraissent contredire les travaux cités précédemment, peuvent au contraire avoir la même explication : en effet, les catécholamines exogènes provoquent, dès leur administration, une diminution significative de la teneur en nor-adrénaline tissulaire de l'estomac, du foie et du cœur (ZAVODSKAYA, 1970).

L'influence du système sympathique est également contrôlable à l'aide de substances qui inhibent les récepteurs spécifiques des catécholamines.

La phentolamine, inhibiteur α diminue la fréquence des ulcères de contrainte (DJAHANGUIRI et coll., 1968) et le MJ 1999, un inhibiteur β , les augmente. Les agents chimiques modifient la répartition des catécholamines à la surface des récepteurs et, par là même, l'intensité du recaptage des catécholamines par la fibre nerveuse, qui habituellement est de 90 pour cent de la quantité libérée (BOISSIER et GIUDICELLI, 1968). Ils interviennent donc de façon indirecte sur la teneur intracellulaire en catécholamines, que celles-ci soient sous forme libre ou liée aux granules.

En conclusion, par l'étude de la contrainte ulcérogène, chez le Rat privé de médullosurrénale par autogreffe, nous avons pu mettre en évidence une augmentation de la fréquence des ulcères et une élévation de l'excrétion de la nor-adrénaline. Ces deux observations sont en accord avec les vues récentes qui font jouer à la déplétion intracellulaire en catécholamines le rôle principal dans la genèse des processus pathologiques qui conduisent à l'ulcère post-agressif.

La contrainte chez le rat autogreffé s'accompagne d'une augmentation plus faible que chez le rat témoin de l'excrétion de l'eau, du chlore et du sodium urinaires.

L'absence de la médullosurrénale conduit à une libération moins importante de catécholamines pendant la contrainte chez les rats médullosurrénalectomisés.

Nous confirmons donc le rôle de ces hormones sur les modifications entraînées par cette épreuve au niveau des excréctions urinaires.

C H A P I T R E I X

=====

INTERVENTION DU CORTEX SURRENAL

Au cours de la contrainte ulcérogène, nous avons mis en évidence dans les chapitres précédents l'intervention des phénomènes agressifs sur l'excrétion des catécholamines, hormones de la médullosurrénale. Il nous a paru utile d'envisager également la réponse du cortex surrénalien. Le cortex surrénalien sécrète trois principales hormones : la corticostérone, l'aldostérone (ROCHE et coll., 1959), la 18 hydroxy 11 désoxycorticostérone (PERON, 1961). Récemment on a pu également montrer la production in vivo et in vitro de testostérone et d'androstènedione par le cortex surrénalien (BARDIN et PETERSON, 1967; KOLENA, 1969).

Nous avons cherché à connaître les répercussions des augmentations de sécrétion de la corticostérone, décrites au cours de la contrainte (KNIGGE et coll., 1959) au niveau des 17 oxostéroïdes urinaires totaux, puis au niveau des divers stéroïdes caractérisés après fractionnement dans l'urine.

PROTOCOLE TECHNIQUE

Les excrétions des 17 céstéroïdes ont été étudiées sur les échantillons d'urines provenant de l'expérience faite sur 24 rats femelles, 12 témoins et 12 contraints, avec fractionnement du recueil en 3, 6 et 24h le jour de la contrainte. Nous avons également suivi les éliminations de stéroïdes pendant les 3 jours qui ont suivi la levée de la contrainte. Nous avons réuni les 12 prélèvements d'un même groupe en 4 échantillons pour augmenter les quantités de stéroïdes.

La détermination des 17-oxostéroïdes comprend l'hydrolyse des stéroïdes conjugués, l'extraction des stéroïdes libérés et la mesure proprement dite. La méthode d'hydrolyse mixte choisie est qualitativement peu destructrice et d'un bon rendement quantitatif; elle consiste à associer l'hydrolyse enzymatique par le suc d'escargot helix pomatia à la solvolysé dans le tétrahydrofuranne en milieu perchlorique. La solvolysé est indispensable car les dérivés du 3 α 5 α androstane, sulfoconjugués, l'androstérone, la 11-oxoandrostérone, la 11-hydroxyandrostérone ne sont pas hydrolysés par la sulfatase du suc d'escargot. Des travaux récents confirment par chromatographie en phase gazeuse les résultats antérieurs sur ce sujet (CAWLEY et coll., 1969). L'extraction, réalisée par le trichloréthylène, est suivie par une microméthode colorimétrique utilisant la réaction de ZIMMERMANN et une lecture à 3 longueur d'onde avec application de la correction d'ALLEN (HENRY, in JAYLE, 1962, t.2, p.32). Une telle correction est indispensable avec les extraits urinaires pigmentés, comme le sont généralement ceux de rat. Les déterminations globales ont été réalisées simultanément en double.

Pour le fractionnement des 17-oxostéroïdes nous avons utilisé une technique de séparation par chromatographie sur couche mince de silice (GAIRARD et coll., 1968), modifiée pour le Rat. Elle sépare les principaux 17-oxostéroïdes urinaires par chromatographie unidimensionnelle répétée, dans un mélange éthanol absolu-chloroforme (98-2), (v-v). La détermination des différentes fractions se fait par densitométrie à 520 m μ des taches apparues après la pulvérisation du réactif de ZIMMERMANN. En effet, dans la technique originale, la lecture spectrophotométrique des différentes fractions, après prélèvement en tubes et coloration, manque de sensibilité pour notre expérimentation. Pour une quantité de stéroïde séparé comprise entre 3 et 5 μ g, le rendement de l'extraction du stéroïde par le réactif colorant est seulement de 65 à 90 pour cent, il diminue encore pour des quantités de stéroïdes inférieures à 3 μ g (LELUAN et GAIRARD, 1967). Cependant, après précoloration de la plaque de silice, le stéroïde est visible jusqu'à 0,2 μ g environ. Aussi avons-nous pensé à effectuer une évaluation par densitométrie. La reproductibilité des lectures est excellente, de l'ordre de 1 pour cent, chiffre annoncé par le constructeur. La réponse est linéaire pour des quantités de stéroïdes allant de 0,4 μ g à 3 μ g. Le développement de la réaction colorée sur la plaque nécessite une pulvérisation soigneuse et très uniforme pour que la coloration soit homogène. La stabilité de la coloration ne permet pas d'attendre plus de trois-quarts d'heure entre la révélation et la lecture. Ces remarques sont en accord avec

* CHROMOSCAN LOEBL et JOYCE, avec équipement permettant la lecture des chromatographies sur plaque.

les résultats d'autres auteurs qui évaluent les 17-oxostéroïdes chez l'Homme par densitométrie après séparation sur plaque d'alumine (HAMMAN et MARTIN, 1968).

Les pigments urinaires, nombreux chez le Rat, sont séparés après la chromatographie; la densitométrie de la plaque avant la coloration nous fournit l'absorption des pigments que nous soustrayons de la seconde lecture faite après coloration. Une évaluation faite sans tenir compte du témoin urinaire serait entachée d'une erreur très importante. Malgré les précautions prises, les pigments urinaires introduisent un facteur d'incertitude dans les résultats. Cependant, nous avons pu remarquer que les pigments étaient localisés au niveau de l'androstérone et de la déhydroépiandrostérone, qui ne sont pas dans notre étude les stéroïdes les plus importants.

L'intérêt de cette technique provient de sa relative simplicité (absence de purification des extraits urinaires), de sa sensibilité qui permet d'évaluer des quantités de stéroïdes voisines de 0,4 µg au minimum et de sa commodité d'exécution qui autorise une séparation simultanée de 4 mélanges inconnus.

Nous avons également utilisé la chromatographie en phase gazeuse* avec détection par ionisation de flamme, pour confirmer notre identification de certains stéroïdes. Elle a été pratiquée après isolement du stéroïde par chromatographie sur couche mince de silice, comme précédemment, puis extraction de la silice par l'éthanol absolu, évaporation à sec et transformation du stéroïde en triméthyl silyl éther, selon des modalités récemment décrites (ADAM et coll., 1968). Nous avons vérifié l'égalité des temps de rétention des standards et des produits inconnus sur deux colonnes (longueur 2m, diamètre 2mm) qui se différenciaient par leur support (Chromosorb P et Q) mais étaient imprégnés de la même phase stationnaire (N P G S)**. Nous avons utilisé les températures suivantes permises par la phase stationnaire : pour le four 240°C, pour l'injecteur 260°C et pour le détecteur 300°C. Les quantités de stéroïdes injectées ont varié de 0,2 à 1 µg sous des volumes de 5 à 10 µl. La sensibilité de l'appareillage était placée au voisinage du maximum car les stéroïdes inconnus n'étaient disponibles qu'en petite quantité.

Au cours de ce travail nous avons utilisé les abréviations suivantes

- Etiocholanetrione: 5β-androstane 3,11,17-trione
- Déhydroépiandrostérone : (D-H-A) Androsta-5-ène 3β-ol 17-one
- Etiocholanolone : (E) 5β-androstane 3α-ol 17-one

* Chromatographe F et M, modèle 402
 ** Neopentylglycolsuccinate

- Androstérone : (A) 5 α -androstane 3 α -ol 17-one
- 11-oxoandrostérone : (11-O-A) 5 α -androstane 3 α -ol 11,17-dione
- 11-oxoétiocholanolone : (11-O-E) 5 β -androstane 3 α -ol 11,17-dione
- 11-hydroxyandrostérone : (11-O H-A) 5 α -androstane 3 α , 11 β -diol 17-one
- 11-hydroxyétiocholanolone : (11-O H-E) 5 β -androstane 3 α 11 β -diol-17-one
- 7-hydroxyandrostérone : (7-O-H-A) 5 α -androstane 3 α , 7 β -diol 17-one
- Androstanedione : 5 α -androstane 3,17-dione
- 11-hydroxyandrostèredione : (11-O H-A 4 ène) 5 α -androsta-4-ène, 11 β -ol, 3, 17-dione

A/ ETUDE DES 17 OXOSTEROIDES TOTAUX

RESULTATS

Ils figurent sur le tableau XXVII et les figures 21 et 22.

L'analyse statistique a été conduite en considérant chaque groupe de 3 urines comme un échantillon. Chez les contraintes nous avons comparé les excré-
tions pendant les jours qui suivent la contrainte à l'ensemble des témoins
des trois mêmes jours, qui ne diffèrent pas de façon significative.

Chez le rat femelle, la contrainte de 24 heures provoque un accroissement
de l'excrétion des 17 oxostéroïdes le jour de la contrainte et les jours sui-
vants. L'élimination est maximale pendant l'épreuve et le retour à la normale
est pratiquement atteint 3 jours après la levée de la contrainte. Il faut noter
que le jour de la libération, la diminution de la diurèse retentit sur l'élimi-
nation des 17 oxostéroïdes. Pendant le jeûne de 24 heures, les témoins présentent
également une excrétion plus élevée que les jours suivants.

DISCUSSION

En cas d'agression l'augmentation de la corticostéronémie a été souvent
étudiée : la contrainte s'accompagne chez le Rat d'une variation multiphasique
de la sécrétion de corticostérone, augmentation transitoire (2 heures), hypo-
sécrétion prolongée (10 heures), puis hypersécrétion jusqu'à suppression de
l'agression (KNIGGE et coll., 1959). Chez le Chien, la contrainte provoque une
augmentation des 17-hydroxycorticostéroïdes seulement s'il est conscient
(SUZUKI et coll., 1963).

TABLEAU XXVII

Elimination des 17 Oxostéroïdes urinaires le jour de la contrainte ulcérogène et les jours qui suivent la libération, chez le Rat femelle de 175g en µg/Rat
($m \pm s_m$)

Catégories	E P R E U V E (Jedne)			A P R E S L' E P R E U V E (Nourri)		
	0-3 heures	3-6 heures	5-24 heures	24 heures	48 heures	72 heures
Libre (4)	5,10 $\pm$ 0,268	5,33 $\pm$ 0,622	11,8 $\pm$ 1,66	16,6 $\pm$ 0,31	16,6 $\pm$ 1,91	16,2 $\pm$ 1,60
Contraint (4)	5,93 $\pm$ 0,623	6,66 $\pm$ 1,37 ^(*)	16,0 $\pm$ 1,66*	20,8 $\pm$ 1,54 ^(*)	22,8 $\pm$ 3,25 ^(*)	16,9 $\pm$ 2,18

(*) Comparaison significative après regroupement des témoins pendant les périodes de 3 heures
(^(*)) " " " " " pendant les périodes de 24 heures

() Nombre d'échantillons

$\alpha, \star$ P < 0,05

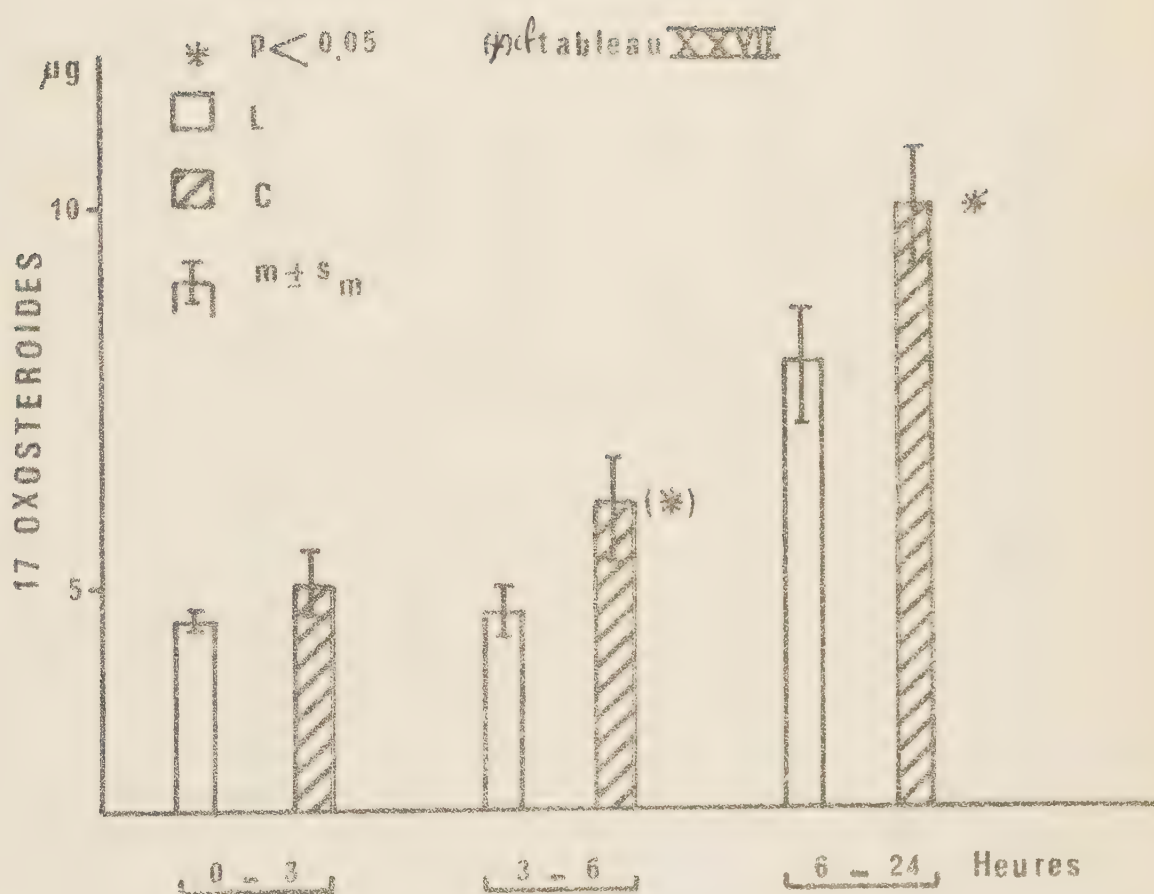


Figure 21 - Excrétion des 17-Oxostéroïdes au cours de l'épreuve de 24 heures chez le Rat Wistar femelle libre (L) ou contraint (C)

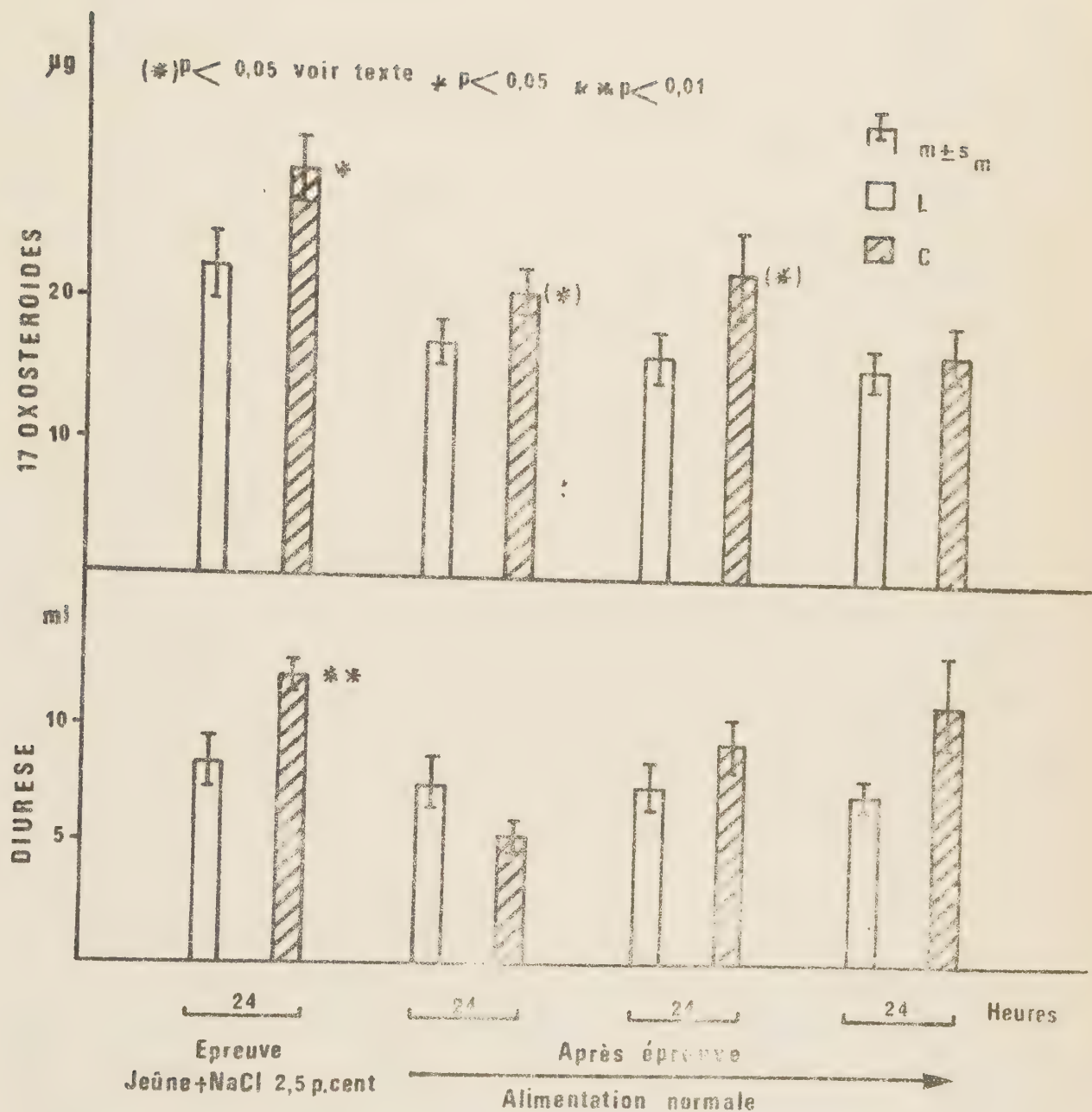


Figure 22 - Excrétion urinaire des 17-Oxostéroïdes au cours de la contrainte de 24 heures et les jours suivants chez le Rat Wistar femelle libre (L) ou contraint (C)

Au niveau de l'urine, les 17-oxostéroïdes ont souvent été choisis comme test d'activité surrénalienne après divers types d'agression : l'exposition aux rayons X produit chez le Rat une augmentation de l'excrétion des 17-oxostéroïdes dans les 3 jours qui suivent l'irradiation (TACEVA et POSPISIL, 1967). Le bruit, dont nous avons précédemment cité l'influence sur la diurèse, conduit également à une même augmentation (SACKLER et coll., 1966). La contrainte associée à un conditionnement, fait augmenter chez le Singe, l'excrétion de ces stéroïdes de 37 µg à 112 µg par jour (LANG, 1967). Chez le Rat mâle, l'augmentation de l'excrétion des 17-oxostéroïdes est visible après la contrainte, il existe au contraire une diminution pendant l'épreuve (SIMLER et coll., 1962). Chez le mâle, l'origine des stéroïdes est double: testiculaire et surrénalienne. Des travaux récents montrent une diminution de la testostérone après agression à l'éther chez le Rat (FARISS, 1969) de même que chez le Macaque, une contrainte d'environ 15 jours dans une capsule spatiale, pendant un vol simulé, produit une dégénération de la lignée séminifère (ZEMJANIS et coll., 1969). L'augmentation de l'excrétion des 17-oxostéroïdes, caractéristique d'un hyperfonctionnement des surrénales apparaît déjà chez la femelle pendant la contrainte. Elle est visible les jours qui suivent la libération chez le mâle et la femelle. Des travaux ayant montré des différences importantes dans le métabolisme de la corticostérone chez le mâle et la femelle (niveau plasmatique, demi-vie et réponse à l'hormone adrénocorticotrope), (KITAY, 1961), il paraît logique que l'agression se traduise par une augmentation plus précoce des 17-oxostéroïdes chez la femelle.

B/ FRACTIONNEMENT DES 17-OXOSTEROIDES

Le métabolisme de la corticostérone chez le Rat a fait l'objet d'études au moyen de corticostérone tritiée afin de déterminer la nature des métabolites. Pour de faibles doses injectées, l'excrétion est mixte, urinaire et fécale, mais en majorité fécale ; pour des doses plus importantes c'est l'excrétion urinaire qui prédomine (DESGREZ et coll., 1969). Le métabolisme de la corticostérone montre l'existence d'un cycle entérohépatique qui explique une élimination de stéroïdes radioactifs pendant 3 jours (GUILLEMANT et coll., 1970). L'étude des métabolites urinaires est en cours et les auteurs ont déjà fait remarquer le rendement assez faible de l'hydrolyse enzymatique par le suc d'escargot, rendant nécessaire la solvolysse. Il est probable que, chez le Rat, la corticostérone conduise à des 17-oxostéroïdes comme le cortisol chez l'Homme. Les 17-oxostéroïdes seraient donc porteurs d'une fonction oxygénée en 11.

De plus, il est prouvé que la corticosurrénale peut sécréter in vivo ou in vitro, des androgènes (testostérone et androstémediol) (KOLENA, 1969 ; BARDIN et PETERSON, 1967), que l'on retrouve dans l'urine par l'étude des 11-désoxy-17-oxostéroïdes.

Pour toutes ces raisons, nous avons envisagé un fractionnement des 17-oxostéroïdes urinaires afin de mieux connaître les modifications observées après la contrainte ulcérogène chez le Rat.

RESULTATS

Le fractionnement des urines des rats témoins est représenté sur le tableau XXVIII, le composé principal est la 11 β hydroxyandrostérone qui constitue le quart des 17-cétostéroïdes. L'androstérone et la déhydroépiandrostérone sont faiblement représentées tandis que nous notons la présence de deux produits non identifiés. Les animaux contraints présentent une augmentation des 17-oxostéroïdes surtout visible au niveau de la 11 β hydroxyandrostérone, de la 11 α -hydroxyétiocholanolone, de la 11-oxoandrostérone, de l'androstérone et de l'étiocholanolone (Tableau XXIX). Les comparaisons ont été réalisées avec l'ensemble des témoins des 3 jours, qui ne présentent pas de différence statistiquement significative.

DISCUSSION

α FRACTIONNEMENT DES 17-OXOSTEROIDES CHEZ LES TEMOINS

L'isolement des différents 17-oxostéroïdes chez le Rat femelle a donné lieu aux résultats suivants relevés dans la littérature : par chromatographie sur colonne d'alumine, après purification par le réactif de GIRARD, la séparation fournit 10 pour cent d'artefacts, 37 pour cent de déhydroépiandrostérone, 0,6 pour cent d'androstérone (CAVINA et coll., 1957). Par chromatographie sur colonne d'alumine et sur papier, 14 stéroïdes sont isolés et cristallisés à partir de 6 litres d'urines de rats femelles (SCHUBERT et WEHRBERGER, 1962). En plus, des 17-oxostéroïdes constamment retrouvés chez l'Homme, ces auteurs montrent que les deux plus importants sont l'étiocholane 3,11,17 trione et la 11 β -hydroxy-androsta-4 ène-dione-3,17. Plus récemment, l'étiocholanolone est à nouveau caractérisée par chromatographie en phase gazeuse (FAVINO, 1967). La 7-hydroxyandrostérone a été seule retrouvée dans les urines de rattes axéniques et témoins au moyen de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GUSTAFSSON, 1968).

TABEAU XXVIII

Fractionnement des 17-Oxostéroïdes urinaires chez le Rat femelle
de 175g nourri "ad libitum"
effectué sur 12 échantillons groupant 3 animaux chacun

17-Oxostéroïdes	µg/24 heures	Pourcentage
Non identifié	2,62 ± 0,440	15,5 ± 2,63
Non identifié	1,98 ± 0,201	11,8 ± 1,20
A Androstérone	1,06 ± 0,0941	6,3 ± 0,56
DHA Déhydroépiandrostérone	1,03 ± 0,106	6,2 ± 0,63
E Etiocholanolone	1,35 ± 0,163	8,1 ± 0,97
11-OA 11-Oxoandrostérone	1,95 ± 0,221	11,6 ± 1,32
11-OE 11-Oxoétiocholanolone	1,56 ± 0,118	9,3 ± 0,70
11-OHA 11-Hydroxyandrostérone	4,11 ± 0,370	24,5 ± 2,21
11-OHE 11-Hydroxyétiocholanolone	1,12 ± 0,105	6,7 ± 0,63
Total	16,78 ± 0,862	100

$\begin{matrix} + \\ m - s \\ m \end{matrix}$

TABLEAU XXIX

Fractionnement des 17-Oxostéroïdes urinaires le jour de la contrainte de 24 heures et les 3 jours qui suivent la levée de celle-ci, chez le Rat femelle Wistar de 175g, exprimés en µg/24 heures/rat

17-Oxostéroïdes	TEMOINS (12)	C O N T R A I N T S			
		24 heures (4)	24 heures après (4)	48 heures après (4)	72 heures après (4)
Non identifié	2,62 ± 0,440	1,63 ± 0,191	2,17 ± 0,650	3,00 ± 0,406	1,87 ± 0,562
Non identifié	1,98 ± 0,201	2,37 ± 0,209	2,30 ± 0,135	4,17 ± 0,437	2,75 ± 0,309
Androstérone	1,06 ± 0,0941	3,26 ± 0,399*	1,52 ± 0,250	1,82 ± 0,382*	1,52 ± 0,206
Déhydroépiandrostérone	1,03 ± 0,106	1,63 ± 0,256	1,25 ± 0,156	1,95 ± 0,667	1,41 ± 0,227
Etiocholanolone	1,35 ± 0,163	2,74 ± 0,074*	1,62 ± 0,320	2,55 ± 0,764*	1,83 ± 0,327
11 Oxoandrostérone	1,95 ± 0,221	2,88 ± 0,141	3,27 ± 0,118*	2,15 ± 0,709	2,20 ± 0,212
11 Oxoétiocholanolone	1,56 ± 0,118	2,52 ± 0,885	2,27 ± 0,371	1,62 ± 0,368	1,50 ± 0,212
11 Hydroxyandrostérone	4,11 ± 0,370	7,46 ± 0,678*	4,22 ± 0,345	4,15 ± 0,433	3,00 ± 0,445
11 Hydroxyétiocholanolone	1,12 ± 0,105	2,81 ± 0,548*	2,10 ± 0,208*	1,65 ± 0,450	1,37 ± 0,225

m ± s_m * P < 0,05

() Nombre d'échantillons de 3 animaux

De notre côté, nous mettons en évidence chez la femelle 9 chromogènes se colorant avec le réactif de ZIMMERMANN, dont 7 possèdent des caractéristiques de séparation semblables à celles des témoins en notre possession. Dans l'ordre de polarité croissante, donc du front à la ligne de départ, nous trouvons les deux produits inconnus (Figures 23, 24 et 25), l'androstérone (A), la déhydroépiandrostérone (D-H-A), l'étiocolanolone (E), la 11-oxoandrostérone (11-O-A), la 11-oxoétiocolanolone (11-O-E), la 11 β -hydroxyandrostérone (11-OH-A) et la 11 β -hydroxyétiocolanolone (11-OH-E).

Nos résultats diffèrent donc sur le plan qualitatif et quantitatif :

a) Nous ne retrouvons ni l'étiocolanetrione (qui pourtant est très bien séparée avec le mélange de migration utilisé) (Figure 23), ni la 11 β -hydroxyandrostènedione, qui est visible en fluorescence (grâce à sa double liaison) sur la plaque de silice. De plus, d'après les travaux reliant structure et mobilité, la 7-Hydroxyandrostérone, dont nous n'avons pu disposer, se séparerait facilement par sa faible mobilité (LISBOA, 1965).

b) Sur le plan quantitatif nous notons l'importance de la 11-OH-A (25 pour cent) et de la 11-O-A (12 pour cent), de la 11-O-E (9 pour cent), tandis que les 11-désoxy-17-oxostéroïdes sont peu représentés.

Caractérisation des stéroïdes

Nous avons essayé de vérifier l'identité entre le standard de 11-hydroxyandrostérone en notre possession et le stéroïde qui se trouve sur la plaque au même niveau. En effet, comme il est le plus important de ceux que nous séparons, il était nécessaire de nous assurer de sa nature.

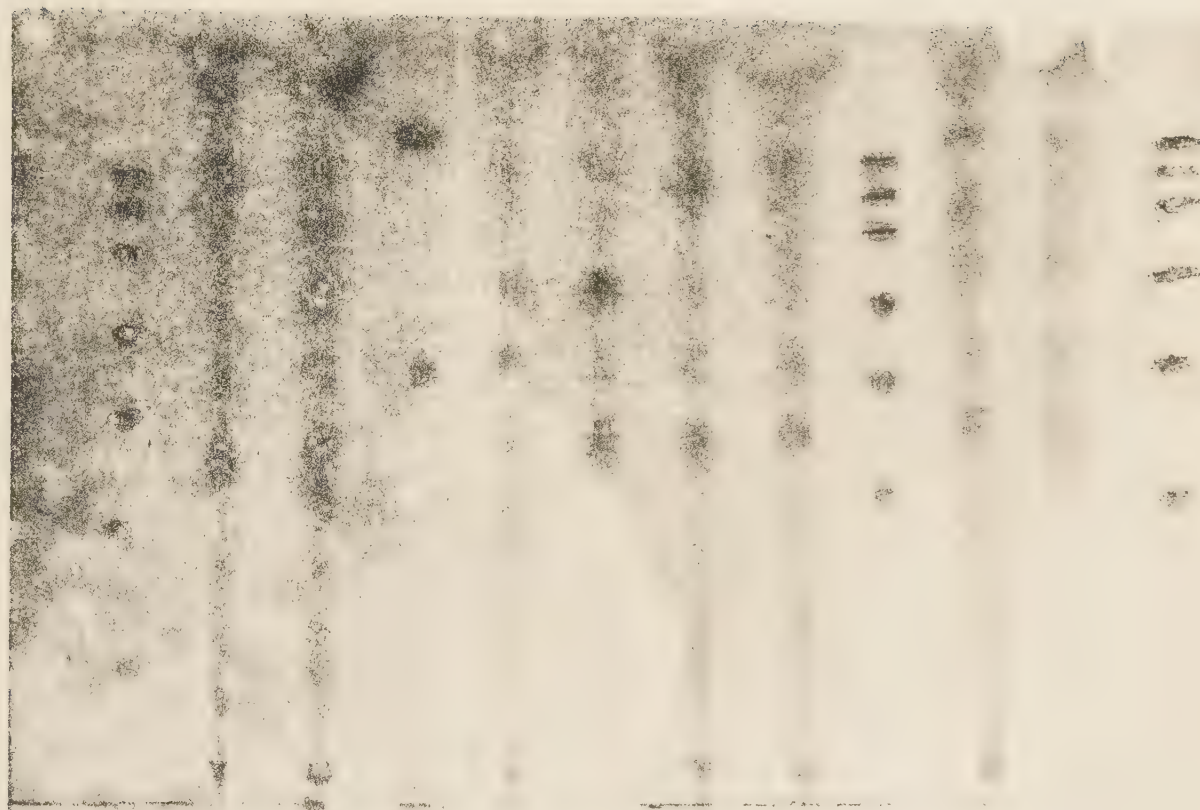
Avec des systèmes de solvants différents, éthanol absolu-chloroforme (96-4), (90-10), (v/v), les deux produits possèdent la même mobilité. Un test de surcharge de l'inconnu avec le standard ne produit pas de dédoublement de la tache.

La chromatographie en phase gazeuse des triméthyl silyl éthers du standard et de l'inconnu fournit un temps de rétention identique pour les deux produits, et ce, sur 2 colonnes dont le support est différent. Le test de surcharge réalisé avec une quantité voisine de la quantité présente dans l'échantillon montre une augmentation du pic sans dédoublement (Figures 26 et 27). Nous n'avons pu réaliser de transformations chimiques du produit inconnu, vu la faible quantité disponible. Cependant, nous pensons avoir réuni suffisamment d'éléments pour affirmer l'identité entre le produit inconnu et la 11-hydroxyandrostérone.

CHCl₃ / CH₃CH₂OH
96 / 4

11-OH-E	M	11-OH-A	M	A DHA E	A DHA E	5B- Androstane- trione 11-OH- A 4-ène	5α- Androstane- dione 5B- Androstane- dione
3 µg	15 µl	0,3 µg	15 µl	0,6 µg	1 µg	0,6 µg	1,5 µg
				de chaque	de chaque	de chaque	de chaque

Figure 23 - Fractionnement d'un mélange de standards de 17-oxostéroïdes (M)



4801 4861 4805 4865 4807 4867 4811 4871

M 5β androstane
androstane
11-OH-A
4-ène M M

Mélange de Standards M

Fractionnement sur les urines de 24 heures, 48 heures après
l'épreuve

Rats Libres N° 4801 4805 4807 4811
Rats Contraints 4861 4865 4867 4871

Figure 24 - Fractionnement des 17-oxostéroïdes après la Contrainte
chez le Rat Wistar femelle .

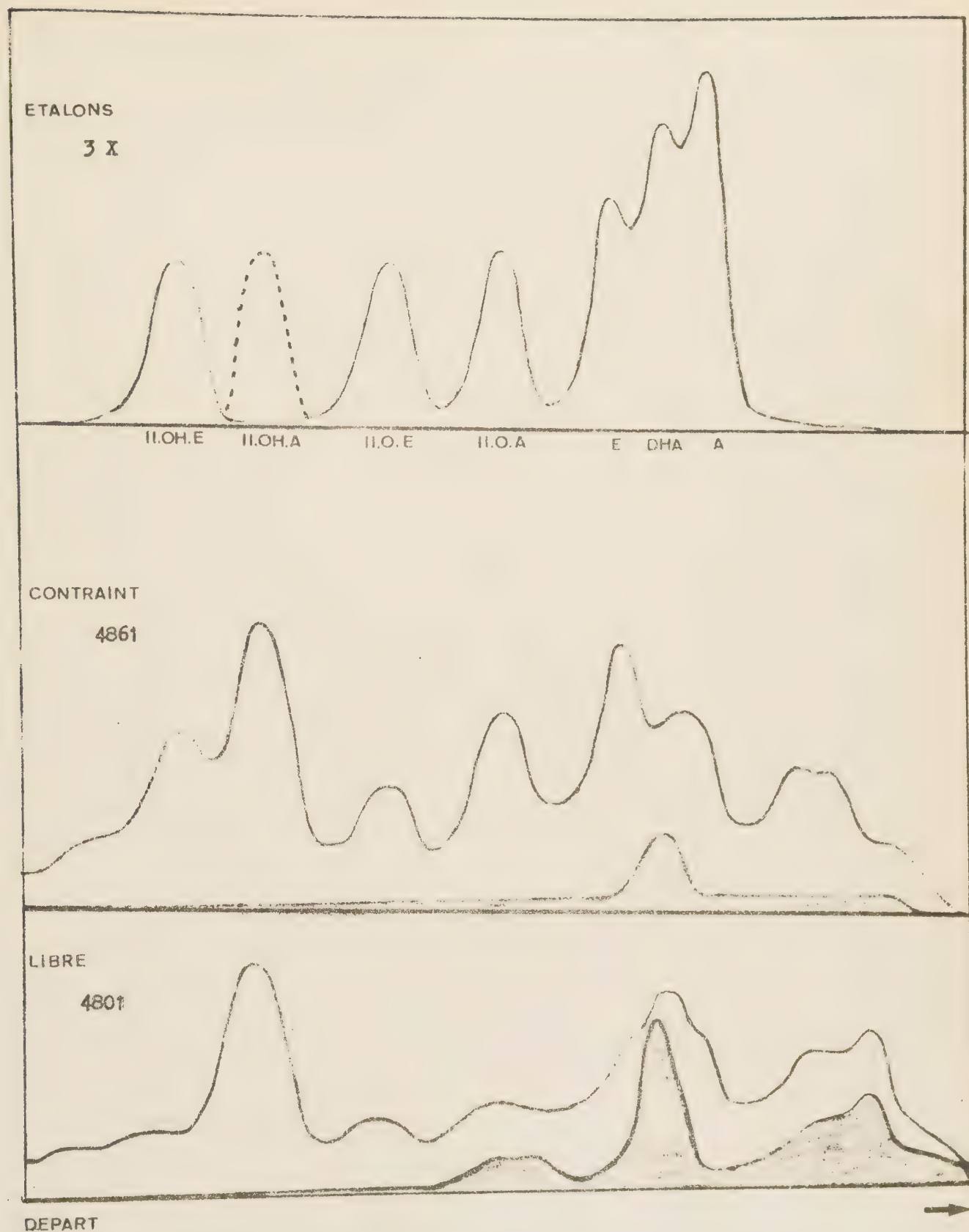


Figure 25 - Tracés obtenus après densitométrie des urines de Rat et des standards correspondant à la figure précédente
(en grisé densitométrie des pigments urinaires avant coloration des 17-oxostéroïdes)

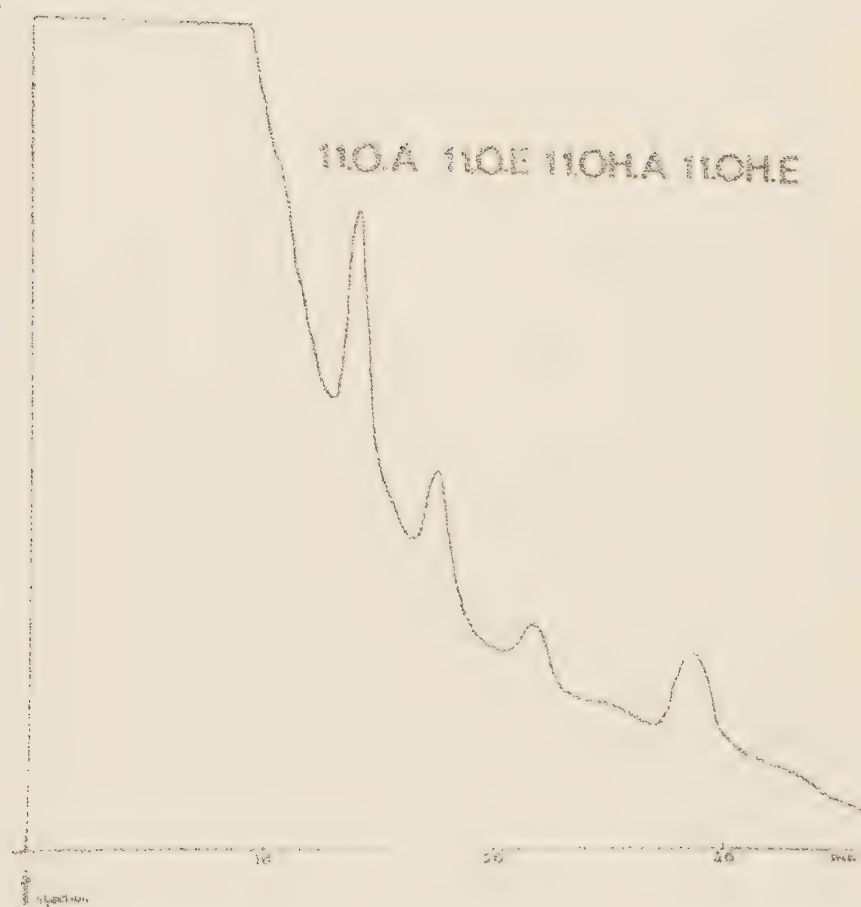
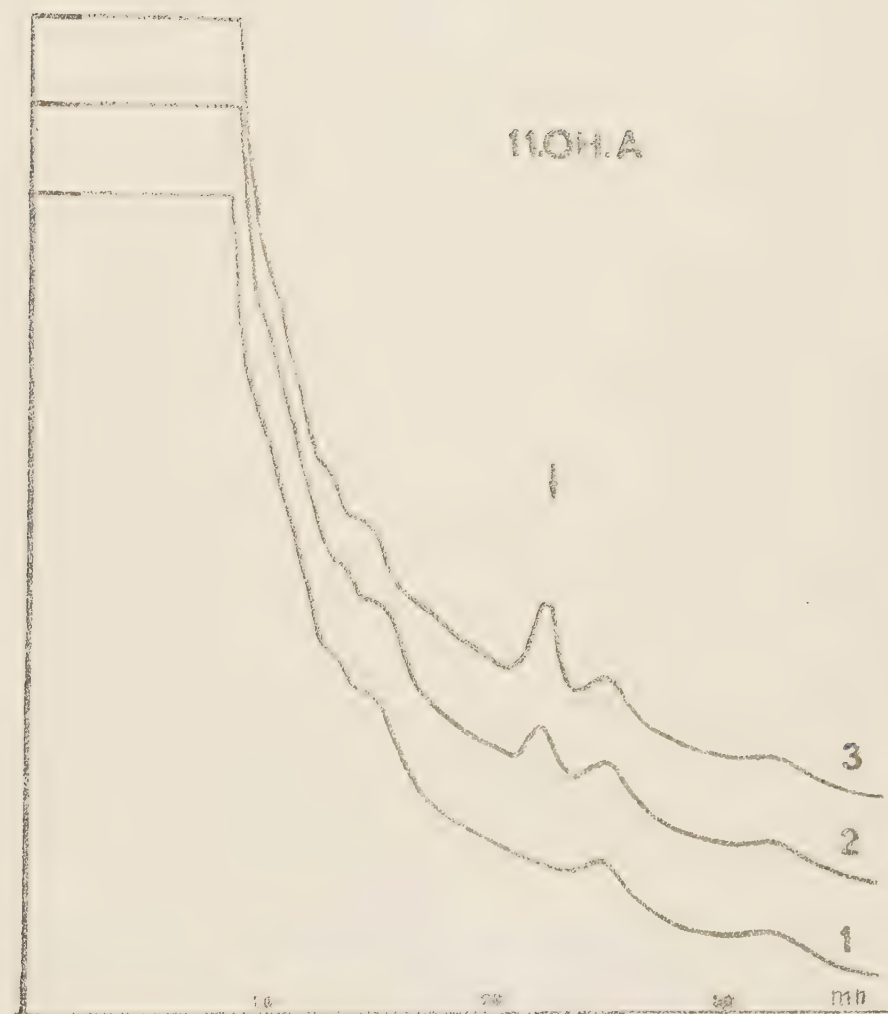


Figure 26 - Tracés de chromatographie en phase vapeur d'un mélange de standards de 17-Oxostéroïdes



- 1) Chromatographie en phase vapeur des réactifs
- 2) Après fractionnement par chromatographie en couche mince d'une urine et prélèvement au niveau de la 11OH-androstérone témoin
- 3) d° + surcharge de 0,2 μ g de 11OH-androstérone ajoutée immédiatement avant la chromatographie en phase vapeur.

Figure 21 - Traces de chromatographie en phase vapeur de la 11-hydroxyandrostérone

En conclusion, les travaux des différents auteurs sont contradictoires. La discordance entre les divers résultats expérimentaux peut avoir plusieurs origines : souches diverses d'animaux utilisés, pigments urinaires, d'origine alimentaire, différents, sensibilités variables selon les techniques, dues à des pertes au cours de l'hydrolyse ou de la purification avec le réactif de GIRARD en particulier. En conclusion, nos résultats sont qualitativement proches de ceux de SCHUBERT et WEHRBERGER (1960), mais la répartition des fractions nous fait donner de l'importance à la 11-hydroxyandrostérone.

β AGRESSION ET FRACTIONNEMENT DES 17-OXOSTEROIDES

Après l'agression constituée par la contrainte, l'accroissement le plus caractéristique se produit avec les composés oxygénés en 11. Il est logique d'attribuer à l'augmentation de la sécrétion de corticostérone décrite par plusieurs auteurs, cette variation. La corticostérone pourrait, après rupture de la chaîne latérale, aboutir à des 11 oxy-17-oxostéroïdes. La 11-hydroxyandrostérone croît de 4,11 µg chez les témoins à 7,46 µg le jour de la contrainte et 4,47 µg après 43 heures (Tableau XXIX). La 11-hydroxyétiocholanolone est également accrue : 2,31 µg le jour de la contrainte, 2,10 µg et 2,65 µg les jours suivants contre 1,12 µg chez les témoins. Parmi les 11-désoxy-17-oxostéroïdes, l'androstérone est augmentée de façon importante; son niveau de base est de 1,06 µg par jour et l'excrétion atteint 3,36 µg le jour de la contrainte et 1,82 µg après deux jours de liberté. L'étiocholanolone est également accrue dans des proportions voisines. La testostérone et l'androstènedione qui sont sécrétées in vivo par la surrénale de Rat, sont probablement à l'origine de l'augmentation de l'androstérone et de l'étiocholanolone mise en évidence ici.

En conclusion, après la contrainte de 24 heures chez le Rat femelle, nous avons pu mettre en évidence une excrétion accrue des 17-oxostéroïdes le jour de la contrainte et les jours qui suivent sa levée. La stimulation du cortex surrénalien sous l'influence de stimuli agressifs est donc bien démontrée. L'étude du fractionnement, chez le Rat femelle, nous a permis de préciser que la 11-hydroxyandrostérone est probablement le principal 17-oxostéroïde. Après la contrainte, l'excrétion des divers 11-oxy-17-oxostéroïdes est très augmentée et nous relierons cette observation à la production accrue de corticostérone au cours de la contrainte.

C H A P I T R E X

=====

INTERVENTION DE L'APPAREIL THYROPARATHYROÏDIEN

Nous avons pu mettre en évidence au cours de l'agression constituée par la contrainte ulcérogène, des modifications d'excrétion des phosphates urinaires qui ne peuvent s'expliquer comme la plupart des autres variations, par l'intervention des hormones de la médullosurrénale et de la corticosurrénale. En effet, le profil de l'évolution de la phosphaturie est différent de celui de la diurèse ou de l'élimination du sodium : l'accroissement de l'excrétion du phosphore ne se produit qu'après 3 heures de contrainte, il est donc postérieur à l'augmentation de l'excrétion de l'eau mais persiste pendant toute la contrainte. Nous avons été amené à postuler une libération d'hormone parathyroïdienne pendant la contrainte qui permettrait à l'organisme de lutter contre la fuite du calcium dans l'urine. Nous allons aborder le problème en réalisant la contrainte chez des animaux sans appareil thyroparathyroïdien, source des hormones hyperphosphaturiantes : parathormone, thyrocalcitonine et iodothyronines. De plus, nous avons voulu préciser certaines relations récemment décrites entre les surrénales et l'appareil thyroparathyroïdien chez des animaux privés de ces deux ensembles endocriniens.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'ablation des parathyroïdes, de l'appareil thyroparathyroïdien ou des surrénales a été réalisée par voie chirurgicale en une seule fois 5 jours environ avant la contrainte de manière à réduire l'influence du choc opératoire. Les témoins subissent un simulacre d'opération consistant à aller jusqu'à

l'approche des surrénales et de la thyroïde. Les animaux privés de surrénales ont libre accès à un soluté à 9 pour mille de chlorure de sodium. L'expérimentation a été réalisée, en plusieurs fois, sur 6 groupes simultanément : animaux libres (L) ou contraints (C), non opérés (N), parathyroïdectomisés (Ptx), thyro-parathyroïdectomisés (Tptx), surrénalectomisés (Sx), parathyroïdectomisés-surrénalectomisés (Ptx.Sx) et thyro-parathyroïdectomisés-surrénalectomisés (Tptx-Sx). Les modalités de la contrainte sont celles définies précédemment. Un prélèvement de sang est fait à la fin de l'épreuve à l'aorte abdominale, il sera utilisé pour les épreuves d'épuration plasmatique rénale du calcium et des phosphates. En ce qui concerne celle du calcium, nous avons considéré que 54 pour cent du calcium était diffusible (QUISINIER-GLÉIZES et coll., 1963), donc ce pourcentage interviendra avec la calcémie dans le calcul de l'épuration plasmatique du calcium :

$$\frac{U_A V}{P_A} = C_A \quad \text{devient} \quad \frac{U_{Ca^{++}} V}{P_{Ca^{++}} \times \frac{54}{100}} = C_{Ca^{++}}$$

U_A concentration urinaire de la substance A, V volume urinaire, P_A concentration plasmatique de A, C_A épuration plasmatique rénale de A.

RESULTATS

Nous retrouvons après la contrainte de 6 heures chez le Rat mâle un fort pourcentage d'animaux présentant des ulcères (Tableau XXX), l'ablation des surrénales associée à celle de l'appareil thyro-parathyroïdien semble augmenter la fréquence d'ulcération mais le nombre d'animaux est trop faible pour que les variations soient significatives. Le volume urinaire et la perte pondérale sont accrus chez les animaux contraints N, Ptx ou Tptx. Au contraire, nous observons comme précédemment une diminution de la diurèse avec les rats Sx. Elle est encore plus marquée avec les animaux doublement opérés Ptx.Sx et Tptx.Sx. Le tableau suivant fournit les résultats concernant le métabolisme phosphocalcique (Tableau XXXI). Après la contrainte l'augmentation de la phosphaturie et de l'épuration rénale des phosphates sont significatives chez les animaux non opérés, mais il n'y a plus de variation de l'épuration plasmatique des phosphates chez l'animal privé de parathyroïdes ou de l'appareil thyro-parathyroïdien. Chez les animaux ayant subi les deux opérations, les épurations plasmatiques des phosphates sont très abaissées (Figure 28).

TABEAU XXXI

Valeurs Plasmatiques, Urinaires et Epurations Rénales Plasmatiques du Calcium et des Phosphates après la contrainte de 6 heures chez le Rat non opéré (N), parathyroïdectomisé (Ptx), thyroparathyroïdectomisé (Tptx), surrénalectomisé (Sx), parathyroïdectomisé surrénalectomisé (Ptx.Sx) et thyroparathyroïdectomisé surrénalectomisé (Tptx.Sx)

Données déterminées	N		Ptx		Totx		Ptx.Sx		Tptx.Sx		Sx	
	L (7)	C (9)	L (8)	C (8)	L (7)	C (9)	L (6)	C (6)	L (8)	C (6)	L (9)	C (14)
Sang mg/l												
Calcium	97 ± 2,05	97 ± 1,13	57 ± 2,79	69 ± 3,86	80 ± 6,76	72 ± 2,64	69 ± 1,94	31 ± 1,20	63 ± 3,07	69 ± 4,08	97 ± 2,09	93 ± 1,13
Phosphates	81 ± 3,50	81 ± 3,54	112 ± 2,12	107 ± 1,99	93 ± 5,81	92 ± 1,15	109 ± 2,94	107 ± 5,43	99 ± 4,98	103 ± 5,52	84 ± 1,69	93 ± 3,31
Urines												
Calcium	470 ± 83,5	720 ± 84,3	840 ± 200	560 ± 73,7	370 ± 71,1	860 ± 169	540 ± 165	80 ± 25,1	230 ± 56,6	43 ± 21,7	600 ± 106	270 ± 53,3
Phosphates	1300 ± 298	3500 ± 431	1200 ± 276	2300 ± 458	1470 ± 260	2100 ± 461	380 ± 119	760 ± 187	3380 ± 641	600 ± 195	1100 ± 63,5	890 ± 139
Epurations plasmatiques rénales												
µl/mm/100g Calcium	22,8 ± 4,81	37,0 ± 4,61	66,7 ± 14,4	42,6 ± 5,21	24,1 ± 4,28	61,1 ± 12,1	40,7 ± 12,7	5,0 ± 1,56	28,2 ± 10,2	3,3 ± 1,93	25,9 ± 1,80	14,8 ± 3,00
Phosphates	49 ± 16,0	125 ± 13,9	37 ± 5,00	64 ± 15,7	49 ± 11,1	69 ± 18,0	11 ± 4,45	14 ± 5,25	115 ± 10,2	12,0 ± 4,04	36 ± 2,72	27 ± 5,96

() nombre d'animaux

$\sigma p = 0,10$

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

$p < 0,001$

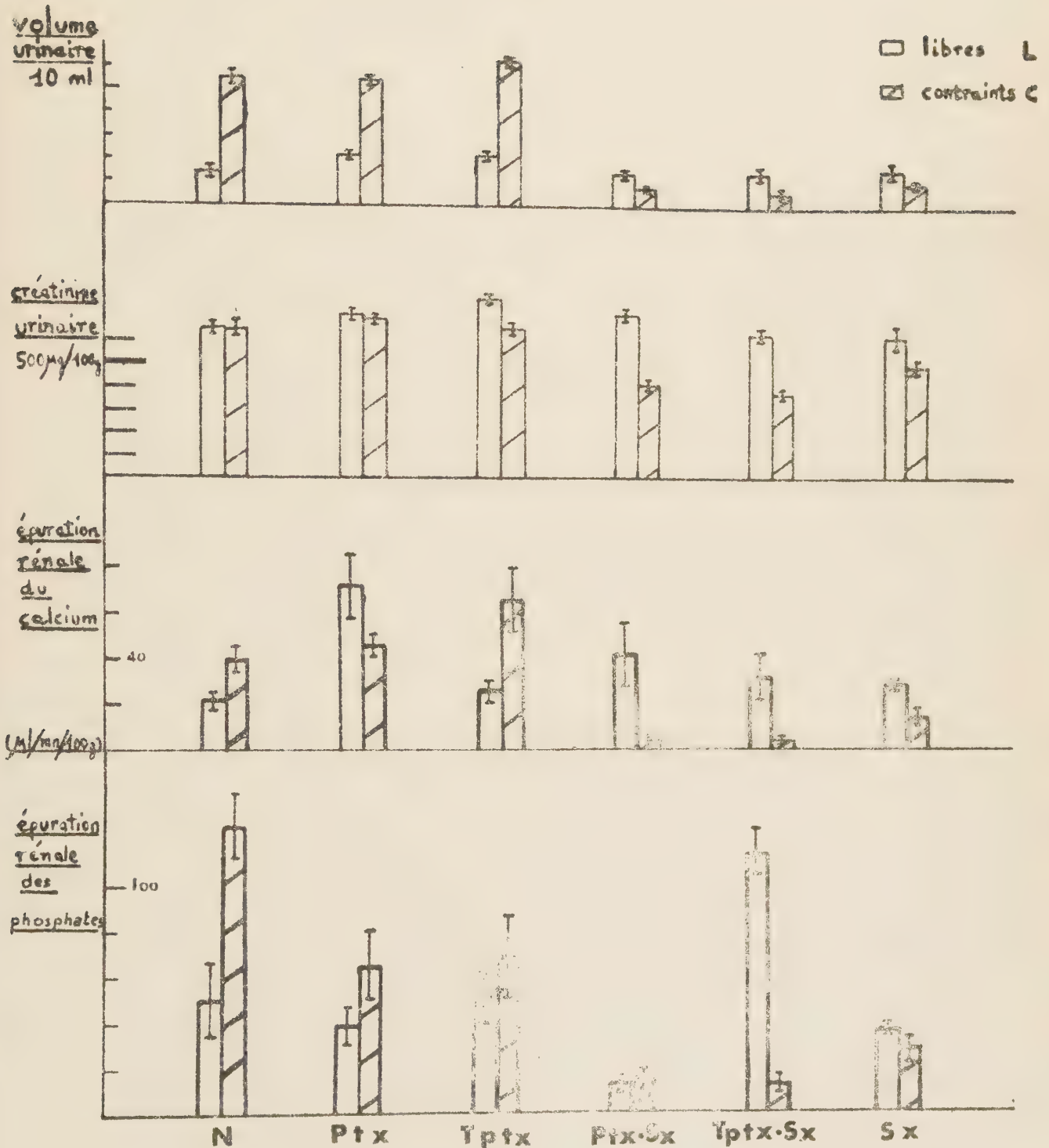


Figure 28 - Épuration Plasmatique Rénale du Calcium et des Phosphates pendant la contrainte de 6 heures chez le Rat Non Opéré (N), Parathyroïdectomisé (Ptx), Thyroparathyroïdectomisé (Tptx), Surrénalectomisé (Sx), Parathyroïdectomisé-Surrénalectomisé (Ptx.Sx) ou Thyroparathyroïdectomisé-Surrénalectomisé (Tptx.Sx) .

L'épuration plasmatique du calcium augmente après 6 heures de contrainte chez le rat non opéré, elle est encore davantage accrue chez l'animal privé de l'appareil thyroparathyroïdes tandis que la variation est inversée chez le rat parathyroïdectomisé. Chez les animaux ayant subi la double opération, après la contrainte les épurations calciques sont réduites à des niveaux très faibles.

DISCUSSION

Le niveau de la calcémie des rats opérés montre que les ablations ont été correctement effectuées. La calcémie, plus élevée chez les animaux privés de l'appareil thyroparathyroïdien que chez les animaux privés seulement de parathyroïdes, rend bien compte de l'intervention de la thyrocalcitonine.

Il n'est pas douteux que les perturbations métaboliques intenses provoquées par l'agression augmentent les phosphates du sérum, par suite de la destruction des phospholipides du myocarde (PRIORESCHI et PETERMAN, 1967) et des composés riches en énergie (FOX et coll., 1965). La libération du phosphate minéral n'est visible au cours de la contrainte que lorsque l'excrétion urinaire diminue et devient insuffisante pour éliminer les ions en excès. C'est le cas chez les animaux surrénalectomisés contraints et, lorsque les hormones phosphaturiantes font défaut, chez les animaux surrénalectomisés-thyroparathyroïdectomisés.

Les animaux privés de thyroïde et de parathyroïdes peuvent présenter un déficit au niveau de trois types d'hormones, les iodothyronines, la parathormone, la thyrocalcitonine, toutes actives sur le métabolisme du phosphore.

Pour préciser l'origine de l'accroissement de la phosphaturie, nous utilisons des animaux parathyréoprives ce qui élimine donc la possibilité d'intervention de la parathormone. Les animaux thyroéparathyréoprives permettent d'explorer le déficit en thyrocalcitonine et parathormone. En effet, par suite de la demi-vie biologique des iodothyronines, nous avons pensé qu'il n'était pas nécessaire de supplémenter les animaux thyroïdectomisés en hormones iodées, puisque la contrainte avait lieu 5 jours après l'ablation de la glande.

La comparaison entre les groupes N.C., Ptx.C. et Tptx.C. nous montre que la parathyroïdectomie diminue presque totalement l'augmentation de l'épuration plasmatique des phosphates, alors que la thyroparathyroïdectomie supprime entièrement la réponse de l'organisme. Une libération de parathormone

paraît probable chez l'animal non opéré contraint. En effet, en comparant les niveaux relatifs des trois groupes et les niveaux de base des animaux libres, nous pouvons attribuer une part prépondérante à la parathormone. Chez l'animal parathyroïdectomisé, l'augmentation de l'épuration plasmatique des phosphates entre libre et contraint, significative à $p < 0,10$, pourrait être due à l'action de la thyrocalcitonine ou des iodothyronines ou bien des deux types d'hormones à la fois.

L'origine de la stimulation des parathyroïdes pourrait venir de la disparition d'une grande quantité de calcium, que l'on retrouve dans l'urine après 6 heures de contrainte chez l'animal non opéré. La parathormone libérée aurait pour but de maintenir le stock calcique en favorisant la réabsorption de calcium. D'ailleurs chez les animaux thyroparathyroïdectomisés contraints, donc privés d'hormones pouvant freiner les mouvements calciques, la calciurie s'accroît davantage et la calcémie diminue.

Nous avons essayé de trouver une variation de la calcémie pendant la contrainte qui permettrait d'expliquer la libération de parathormone puisque c'est la calcémie elle-même qui agirait au niveau des parathyroïdes. Des déterminations faites 3 heures après le début de la contrainte montrent un léger abaissement de la calcémie, mais il n'est pas statistiquement significatif (contraints $104,9\text{mg} \pm 1,74$: témoins $107,5 \pm 0,631$, moyenne $\pm$ erreur type sur la moyenne, sur 66 animaux).

Nous pensons cependant que cette hypothèse qui a été vérifiée en ce qui concerne l'origine de l'excrétion des phosphates après expansion du volume extracellulaire chez le Rat (FRICK, 1969), peut permettre d'expliquer l'origine de la phosphaturie observée après la contrainte.

Un autre facteur qui pourrait intervenir pendant la contrainte serait l'acidose. Expérimentalement, chez le rat parathyroïdectomisé, une acidose métabolique provoquée par le chlorure d'ammonium amène une augmentation de la phosphaturie (CUISINIER-GLEIZES et coll., 1967). Cependant 3 heures après le début de la contrainte, au moment où les phénomènes agressifs entraînent les plus grandes variations d'excrétion urinaire, nous trouvons une augmentation significative du pH chez les animaux contraints et non une acidose (Tableau XXXII). La réserve alcaline est inchangée. L'augmentation du pH sanguin est certainement la conséquence de l'hypersécrétion acide gastrique, lorsque les ulcères de contrainte sont en formation (LEVINE et SENAY, 1970). Nous pouvons donc considérer comme improbable l'intervention de l'acidose comme principale cause de la phosphaturie observée pendant la contrainte.

TABEAU XXXII

Equilibre acidobasique chez le Rat mâle de 185g après 3 heures de contrainte

Données déterminées	Libre	Contraint	Analyse Statistique
pH	(11) 7,24 ± 0,0252	(11) 7,28 ± 0,0185	P < 0,05 (Blocs casualisés)
Réserve alcaline mEq/l	(10) 25,8 ± 1,13	(11) 24,4 ± 1,12	Non Significatif

$\bar{x} \pm s$ () Nombre d'animaux

En outre, nous ne pouvons écarter une action directe des phénomènes agressifs, chez l'animal, sur la libération des hormones thyroïdiennes dont on sait qu'elles modifient l'excrétion des phosphates (MILHAUD et coll., 1967). En effet, chez le Mouton, effrayé par divers bruits, on a pu noter des modifications du débit sanguin thyroïdien liées surtout à des variations de sécrétion (FALCONE, 1965).

L'intervention des phénomènes agressifs sur le fonctionnement thyroparathyroïdien paraît donc certaine au cours de la contrainte chez le rat, de façon directe ou indirecte.

CONCLUSION

Nous avons montré dans ce chapitre, que la présence de l'appareil thyroparathyroïdien est indispensable pour que se produise l'augmentation de la phosphaturie. En effet l'épuration rénale des phosphates des animaux contraints parathyréoprives est significativement plus basse que celle des animaux contraints non opérés. Une libération de parathormone pendant l'épreuve paraît donc probable. Nous avons observé que les rats ne présentaient pas d'acidose pendant la contrainte, cela indique que les modifications de l'équilibre acidobasique ne sont pas dans notre cas à l'origine de la stimulation des parathyroïdes. La légère baisse de la calcémie, qui précède l'augmentation de l'excrétion des phosphates, est plutôt en faveur d'une défense de l'organisme contre la fuite urinaire du calcium précédemment décrite. Cependant, notre travail ne nous permet pas d'écarter la possibilité d'une intervention directe des phénomènes agressifs sur le fonctionnement thyroparathyroïdien.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

=====

- 1- Par l'étude des excréments urinaires au cours de la contrainte ulcérogène de 24 heures chez le Rat, nous avons pu caractériser cette technique de production d'ulcères expérimentaux comme une agression à laquelle s'ajoute inévitablement dans quelques cas l'influence de l'activité motrice manifestée par l'animal, plus visible chez le mâle que chez la femelle. L'influence du jeûne étant dans notre dispositif expérimental réduite à son minimum puisque les animaux sont nourris jusqu'au commencement de l'épreuve, cette cause éventuelle d'ulcération est pratiquement éliminée.
- 2- Au cours du développement de l'agression, la phase d'alarme occupe les 3 premières heures, la phase de résistance se poursuit jusqu'à la fin de la contrainte et la phase de retour à la normale prend place pendant les premiers jours qui suivent la levée de celle-ci. Nous observons une augmentation très importante de l'excrétion de l'eau et des principaux ions, chlore, potassium sodium et calcium pendant les 3 premières heures de l'agression, tandis que l'excrétion des phosphates ne s'accroît qu'après la 3ème heure. De la 6ème heure à la 24ème heure de contrainte alors que la phosphaturie reste élevée, l'excrétion de l'eau et des électrolytes s'abaisse. Cette diminution se poursuit après la levée de la contrainte pendant 24 heures; les excréments retrouvent des taux normaux au cours des 2 jours qui suivent.

- 3- La contrainte ulcérogène ne se produit que lorsque l'animal est à l'état de veille. Les stimulations extéroceptives entraînent une mise en oeuvre des processus de défense qui est abolie en présence de drogues qui réalisent une déactivation pharmacologique.
- 4- Le système nerveux orthosympathique est stimulé par la contrainte puisque nous observons une augmentation importante de l'excrétion des catécholamines après les épreuves de 6 et 24 heures. L'adrénaline est excrétée en plus grande quantité que la nor-adrénaline ce qui indique la part importante prise par la médullosurrénale. L'adrénaline et la nor-adrénaline augmentent l'excrétion de l'eau, de la créatinine et des ions chlorure , sodium et calcium ; les variations dans le même sens observées au cours de la contrainte peuvent leur être attribuées.
- 5- La surrénalectomie totale qui prive l'organisme des hormones médullaires et corticales entraîne une augmentation de la fréquence des ulcères et démasque l'influence de l'exercice musculaire qui abaisse l'excrétion de l'eau, de la créatinine, des ions chlorure , sodium, calcium et potassium.
- 6- La médullosurrénalectomie permet de préciser l'origine des catécholamines éliminées pendant la contrainte chez l'animal non opéré; en effet, après médullosurrénalectomie, l'augmentation prépondérante de la nor-adrénaline urinaire caractérise l'accroissement de l'activité des terminaisons périphériques du système nerveux sympathique.
- 7- En ce qui concerne le cortex surrénalien, nous avons montré que les 17-oxostéroïdes totaux augmentent chez le rat femelle dès le commencement de la contrainte et pendant les 2 jours qui suivent la levée de celle-ci. Cet accroissement est surtout visible au niveau des 11-oxystéroïdes, 11-hydroxyandrostérone, 11-hydroxy-étiocholanolone, 11-oxoandrostérone, 11-oxoétiocholanolone; par contre les variations de la déhydroépiandrostérone sont faibles.
- 8- Nous avons mis en évidence par chromatographie en couche mince et en phase gazeuse que la 11-hydroxyandrostérone est la principale fraction chez le Rat femelle Wistar de la souche utilisée; elle représente 25 pour cent de l'ensemble des 17-oxostéroïdes excrétés.
- 9- La présence de l'appareil thyro-parathyroïdien est nécessaire pour qu'apparaisse l'augmentation de l'excrétion des phosphates pendant la contrainte. La parathyroïdectomie prévient partiellement l'accroissement de la phosphaturie qui est totalement supprimée après thyro-parathyroïdectomie. Une libération de parathormone et de thyrocalcitonine est donc probable au cours de la contrainte.

Tu et permis d'imprimer

Paris le 18 Septembre 1970



Le Doyen,

Aucanil
H. Quevauviller.

B I B L I O G R A P H I E

- ADAM Y., LARTIGUET R., MONESTROL DE J., REBUT C.
Ann. Biol. Clin., 1968, 26, 949-55
Estimation dans l'urine des principaux 17-cétostéroïdes par chromatographie en phase vapeur.
- ANTONIOU L.D., EISNER G.M., SLOTKOFF L.M., LILLENFIELD L.S.
J. of Lab. Clin. Med., 1969, 74, 410-20
Relationship between sodium and calcium transport in the kidney.
- AURELL M., CARLSSON M., GRIMBY G., HOOD B.
J. Appl. Physiol., 1967, 22, 633-38
Plasma concentration, urinary excretion of certain electrolytes during supine work.
- AYMARD P.
Ann. Biol. Clin., 1970, 28, 165-75
Application de l'analyse automatique à la détermination de l'ionogramme en pédiatrie.
- BARDIN L.W., PETERSON R.E.
Endocrinology, 1967, 80, 38-44
Studies of androgen production by the Rat, testosterone and androstenedione content of blood.
- BENGLELE H.H.
Am. J. Physiology, 1969, 216, 659-65
Water intake and urine output of rats during chronic centrifugation.
- BENGLELE H.H., WUNDER C.C.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1969, 130, 219-23
Urine solute composition of rats exposed to chronic centrifugation.
- BOISSIER J.R., GIUDICELLI J.F.
Prod. et Probl. Pharm., 1968, 23, 585-97
Modificateurs de l'adrénaline et de la noradrénaline.
- a) BONFILS S., ROSSI G., LIEFOOGHE G., LAMBLING A.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1959, 4, 146-50
"Ulcère" expérimental de contrainte du Rat Blanc. I- Méthodes. Fréquence des lésions. Modifications par certains procédés techniques et pharmacodynamiques.
- b) BONFILS S., RICHIR C., POTET F., LIEFOOGHE G., LAMBLING A.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1959, 4, 888-94
"Ulcère" expérimental de contrainte du Rat blanc. II- Anatomopathologie des lésions gastriques et de différentes lésions viscérales. Evolution des ulcérations après la cessation de la contrainte.

BONFILS S., LIEFOOGHE G., GELLE X., DUBRASQUET M., LAMBLING A.

Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1960, 5, 571-581

"Ulcère" expérimental de contrainte du Rat blanc. III-Mise en évidence et analyse du rôle de certains facteurs psychologiques.

BONFILS S., FERRIER J.P., CAULIN C.

Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 1966, 11, 543-56

L'ulcère de contrainte du Rat blanc. Méthode de pathologie expérimentale et test pharmacologique.

BONJOUR J.P.

Helv. Physiol. Acta, 1966, 24, 24-44

Débit urinaire et filtration glomérulaire chez le rat normal et surrénalectomisé.

BRODIE D.A., HANSON H.M.

Gastroenterology, 1960, 38, 353-60

A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technic.

BRODIE D.A., MARSHALL R.W., MORENO O.M.

Am. J. Physiol., 1962, 202, 812-4

Effect of restraint on gastric activity in the rat.

BROWNE J.J.L., KARADY S., SELYE H.

J. of Physiol., 1939, 97, 1-7

The effect of noxious agents on creatine, creatinine, chloride and water excretion.

BRUDIEUX R.

C.R. Soc. Biol., 1969, 163, 125-9

Régénération du cortex surrénal après autogreffe néonatale.

BRUDIEUX R., DELOST P.

C.R. Soc. Biol., 1967, 161, 1982-6

Diminution de la teneur surrénalienne en corticostérone après destruction de la médullaire.

BRUDIEUX R., DELOST P.

J. de Physiol., 1969, 61, suppl. 1, 97

Réaction au stress de la surrénale régénérée après autogreffe néonatale.

BUCHEL L., GALLAIRE D.

C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 1225-8

Réduction de la durée de la contrainte pour la production d'ulcères expérimentaux chez le Rat. Application à l'étude de substances protectrices.

BUCHEL L., GALLAIRE D.

C.R. Soc. Biol., 1966, 160, 1817-20

Influence de la température ambiante sur la production d'ulcère de contrainte chez le Rat.

BUCHEL L., LIBLAU L., MURAWSKY M., PRIoux-GUYONNEAU M.

Arch. Sc. Physiol., 1969, 23, 407-14

Influence des substances psychotropes sur les variations du taux plasmatique des acides gras libres chez le rat contraint.

CAESAR P.M., COLLINS G.G.S., SANDLER M.

Biochem. Pharmacol., 1970, 19, 921-26

Catecholamine metabolism and monoamine oxidase activity in adrenalectomized rats.

CAVINA G., FIDANZA A., DE CICCIO A.

Boll. Soc. Ital. Sper., 1957, 33, 939

Chromatografia dei 17-Chetosterofidi nelle urine di ratto.

CAWLEY L.P., FAUCETTE W., MUSSER B.O., BECKLOFF S.

Am. J. Clin. Path., 1969, 52, 652-5

Steric hindrance of the sulfatase of Helix pomatia on some 17-ketosteroid sulfate conjugates.

CHASSON A.L., GRADY H.J., STANLEY M.A.

Am. J. Clin. Path., 1961, 35, 83-8

Determination of creatinine by means of automatic chemical analysis.

CORRODI H., FUXE K., HOKFELT T.

Life Sci., 1968, 7, 107-12

The effect of immobilization stress on the activity of central monoamine neurons

CORTNEY M.A.

Am. J. Physiol., 1969, 216, 589-93

Renal tubular transfer of water and electrolytes in adrenalectomized rats.

CUISINIER-GLEIZES P., MATHIEU H., ROYER P.

Path. Biol., 1963, 11, 222-41

Physiologie de l'excrétion rénale du calcium.

CUISINIER-GLEIZES P., MATHIEU H., ROYER P.

Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1967, 12, 566-73

Effet d'une surcharge acide sur l'équilibre phosphocalcique du Rat parathyroïdectomisé et du Rat normal.

DEC L., PYLASZ M.

Acta Physiol. Polon., 1965, 16, 337-47

Influence of physical exercise on electrolyte excretion urine.

DESGREZ P., LEGRAND J.C., GUILLEMIANT S., FRENEAUX C., BOBAS F.

Ann. Endocrinol., 1969, 30, 281-90

Catabolisme de la corticostérone chez le Rat. I- Voies d'excrétion et nature des métabolites.

DJAHANGUIRI B.

Med. Pharmacol. Exp., 1967, 17, 355-8

Influence de la température de l'eau sur le pourcentage d'ulcères gastriques provoqués par la méthode de la nage.

DJAHANGUIRI B., SADEGHI D., HEMMATI S.

Arch. Int. Pharmacodyn., 1968, 173, 154-61

Système orthosympathique et ulcères gastriques expérimentaux.

EULER U.S., Von, LISHAJKO F.

Acta Physiol. Scand., 1961, 51, 348-55

Improved technique for the fluorimetric estimation of catecholamines.

FALCONER I.R.

J. of Physiol., 1965, 177, 215-24

The effect of fear and adrenaline on blood flow from the thyroid vein in sheep with exteriorized thyroids.

FARISS B.L.

Endocrinology, 1969, 84, 940-2

Reduction of testicular testosterone in Rats by ether anesthesia.

FAVINO A.

Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1967, 43, 1454-7

Sulla determinazione gas-chromatografica dell'etiocolanolone nelle urine di ratto.

FOX A.C., WIKLER N.S., REED G.E.

J. Clin. Invest., 1965, 44, 202-18

High energy phosphate compounds in the myocardium during experimental congestive heart failure. Purine and pyrimidine nucleotides, creatine and creatine phosphate in normal and in failing hearts.

FRICK A.

Pflügers Arch., 1969, 313, 106-22

Mechanism of Inorganic Phosphate Diuresis Secondary to Saline Infusions in the Rat.

GAIRARD A., FOUQUIN N., CAILLARD C.

Ann. Biol. Clin., 1968, 26, 1159-77

Fractionnement des 17 oxostéroïdes urinaires par chromatographie en couche mince de silice : valeurs normales chez l'adulte.

GOLDMAN R.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1967, 125, 1021-4

Endogenous creatinine clearance by Rats.

GONDA A., WONG N., SEELY J.F., DIRKS J.H.

Can. J. Physiol. Pharmacol., 1969, 47, 619-26

The role of hemodynamic factors on urinary calcium and magnesium excretion.

GRAHAM L.A.

Acta Physiol. Scand., 1966, 68, 18-22

Effect of phenoxybenzamine and hydergine on urinary catechol amines in rats during restraint.

GRANDJEAN O.

Rev. Med. Suiss. Rom., 1948, 68, 442-52

L'action d'un extrait stomaco-intestinal sur l'ulcère expérimental des Rats.

GRIBETZ D., VAN LOON K., CRAWFORD J.D.

Am.J.Physiol., 1955, 183, 401-5

Comparison of renal endogenous creatinine and inuline clearance in the Rat.

GUILLEMANT S., MASSON-BOBAS F., BARTHELEMY-FRENEAUX C., DESGREZ P.

Bull.Soc.Chim.Biol., 1970, 52, 35-49

Métabolisme de la corticostérone in vivo chez le Rat. II-Etude des métabolites excrétés dans la Bile.

GUSTAFSSON J.A.

Arkiv.för Kemi, 1968, 29, 535-42

Steroids in germfree and conventional rats. VIII-Studies on urinary C₁₉ and C₂₁ steroids.

GUTH P., HALL P.

Gastroenterology, 1966, 50, 562-70

Microcirculatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer.

HAMMAN B., MARTIN M.M.

J.Lab.Clin.Med., 1968, 71, 1028-34

Direct spectrophotometric quantitation of 17-Ketosteroids on Thin-layer chromatograms.

HANNEMAN G.D.

Aerospace Med., 1967, 38, 275-77

Changes produced in urinary sodium, potassium and calcium excretion in Mice exposed to homogeneous electromagnetic stress.

HANO J., BUGAJSKI J., DLUZNIIEWSKI A.

Dissert.Pharmac.Pharmacol., 1967, 19, 515-27

The influence of centrally active drugs on the development of experimental gastric ulcer and on serum electrolytes in rats.

HANO J., BUGAJSKI J., REICHENBERG K.

Dissert.Pharmac.Pharmacol., 1968, 20, 247-63

Development of gastric ulcers and changes of blood serum electrolytes in rats subjected to stress and centrally active drugs.

HEATON F.W., HODGKINSON A.

Clin.Chim.Acta, 1963, 8, 246-54

External factors affecting diurnal variation in electrolyte excretion with particular reference to calcium and magnesium.

JAYLE M.F.

Analyse des stéroïdes hormonaux, Tome II. Paris, Masson 1962.

KENNY A.D.

Endocrinology, 1966, 78, 880-3

Hypercalciuric response to acute parathyroidectomy in Rats : effects of adrenalectomy.

KITAY J.I.

Endocrinology, 1961, 68, 818-24

Sex differences in the adrenal cortical secretion in the Rat.

KNIGGE K.M., PENROD C.M., SCHINDLER W.J.

Am. J. Physiology, 1959, 196, 579-82

In vitro and In vivo adrenal corticosteroid secretion following stress.

KOCH K.M. , AYNEJIAN H.S., BANK N.

J. Clin. Invest., 1968, 47, 1696, 709

Effect of acute hypertension on sodium reabsorption by the proximal tubule.

KOLENA J.

Archives Int. Physiol. Bioch., 1969, 77, 893-900

Formation of androgens from 17 α -hydroxyprogesterone-4-¹⁴C by Rat adrenal homogenates.

KORANYI L., ENDROCZI E.

Acta. med. As. Scienc. Hungaricae, 1962, 18, 357-62

Role of endocrine factors in the development of gastric ulcer in the albino rat.

LAMBERT R., MARTIN M., VOUEILLON G., DECULTIEUX A.

C.R. Soc. Biol., 1966, 160, 772-4

Ulcérations intestinales au cours de la contrainte chez le rat.

LAMBERT R., MARTIN M.S.; MARTIN F.

C.R. Soc. Biol. 1967, 161, 815-6

Ulcères gastriques provoqués par la contrainte dans un tube métallique chez le Rat.

LAMBERT R., ANDRE C., MARTIN F.

Gastroenterology, 1969, 56, 200- '5

Incorporation of radiosulfate in the gastric mucosa of the rat subjected to restraint.

LANG C.M.

Proc. Soc. Biol. Exptl. Med. 1967, 126, 30-34

Effects of psychic stress on atherosclerosis in the squirrel monkey.

LEIUAN G., GAIRARD A.

Ann. Biol. Clin., 1967, 25, 859-68.

Utilisation de la chromatographie en couche mince de silice pour la séparation et l'évaluation des dérivés des 17-Oxostéroïdes de la série de l'androstane.

LEVINE R. J., SENAY E. C.

Am. J. Physiol., 1968, 214, 892-6

Histamine in the pathogenesis of stress ulcers in the rat.

LEVINE R. J., SENAY E. C.

Psychosom. Med., 1970, 32, 61-5

Studies on the role of acid in the pathogenesis of experimental stress ulcers.

LISON L.

Statistique appliquée à la Biologie Expérimentale, Gauthier-Villars, Paris, 1958.

MABRY C. C., GEVEDON R. E., ROECKEL F. E., GOCHIAN N.

Am. J. Clin. Path., 1966, 46, 265-81

Automated submicrochemistries.

MARNAY-GULAT C.

Communication personnelle, 1970

MARNAY-GULAT C., DAM TRUNG TUONG M., RAOUL Y.

C. R. Acad. Sci., 1970, 270, 2191-4

Syndrome scorbutique et hypocalcémie chez le Cobaye privé des médullosurrénales.

MILHAUD G., TSIEN-MING L., HOUKHTAR M. S.

C. R. Acad. Sci., 1967, 264, 846-9

Synergie et antagonisme de la thyroxine, de la parathormone et de la thyrocalcitonine sur la calcémie et la phosphorémie.

MARTIN M., MENGUY R.

Gastroenterology, 1970, 58, 329-36

Influence of adrenocorticotropin, cortisone, aspirin, and phenylbutazone on the rate of exfoliation and the rate of renewal of gastric mucosal cells.

MARTIN M. S., MARTIN F., LAMBERT R.

Digestion, 1969, 2, 253-61

Adaptation of restraint stress to body weight in the rat.

MARTINDALE K., SOMERS G. F., WILSON C.W.M.

J. of. Physiol., 1960, 154, 56 P.

Neurological and hormonal mechanisms involved in experimental gastric ulceration.

MARTOJA R., MARTOJA M.

Initiation aux techniques de l'histologie animale, Masson, Paris, 1967.

MERCIER J., ASSOULINE G., FONDARAL J.

C. R. Soc. Biol., 1967, 161, 1639-41

Modifications electrocorticographiques observées chez le rat albinos soumis à la contrainte.

MEUNIER I.

Bull. Soc. Chim. Biol., 1937, 19, 877-92

Sur le dosage de l'acide ascorbique des tissus par l'indophénol; un procédé de colorimétrie cinétique.

MIKISHKOVA H.

Activ. nerv. sup., 1968, 10, 382-8

Vliv omezeni pohybu na srdečni frekvenci morcat. (The effect of restraining on the heart rate in guinea pigs, (Résumé en anglais).

MOREY E. R., KENNY A. D.

Endocrinology, 1964, 75, 78-85

Effects of catecholamines on urinary calcium and phosphorus in intact and parathyroidectomized Rats.

MORRISON S. D.

Endocrinology, 1967, 80, 835-9

The adrenal cortex and the regulation of water exchange during food deprivation.

NICOLOFF D. N., PETER E. T., LEONARD A. S., WARDENSTEIN C. H.

J. Am. Med. Ass., 1965, 191, 383-5

Catecholamines in ulcer provocation. Their possible role in stress ulcer formation.

OGLE C. W., LOCKETT M. F.,

J. Endocrin., 1966, 36, 281-90

The release of neurohypophysial hormone by sound.

OGLE C. W., LOCKETT M. F.

J. Endocrin., 1968, 42, 253-60

The urinary changes induced in Rats by high pitched sound (20 kcycles/sec.).

PERES G., CROUZOULOU G., DUNAS J., PIOLAT J.

Arch. Sc. Physiol., 1965, 19, 295-320

Recherches sur les effets de la contrainte chez le rat .

PERON F. G.

Endocrinology, 1961, 69, 39-45

Isolation of 18-hydroxydeoxycorticosterone from rats adrenals.

PRIORESCHI P., PETERIAN E.

Can. J. Physiol. Pharmacol., 1967, 45, 407-13

Effects of forced restraint on heart phospholipids.

RASANEH T.

Acta Physiol. Scand., 1963, 58, 201-10

Fluctuations in the mitotic frequency of the glandular stomach an intestine of rat under the influence of ACTH, glucocorticoids, stress, and heparin.

RAYNAUD G., DUCROCQ J., RAOUL Y.

J. de Physiol. 1968, 60, 523-42

Influence de la stimulation acoustique sur l'activité motrice et sur l'activité corticosurrénalienne de la souris.

RENAUD S.

J. Appl. Physiol., 1959, 14, 868-9

Improved restraint technique for producing stress and cardiac necrosis in Rats.

ROBERT A., NEZANIS J. E.

Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 1958, 99, 443-7

Ulcerogenic property of steroids.

ROCHE J., MICHEL R., JOUAN P.

Bull. Soc. Chim. Biol., 1959, 41, 1163-74

Sur les effets de la radiothyroïdectomie et de l'administration de doses physiologiques de 3,5,3' - Triiodothyronine et d'acide 3,5,3' - Triiodothyroacétique sur l'activité de la corticosurrénale du Rat.

ROSECRANS J. A., WATZMAN N., BUCKLEY J. P.

Biochim. Pharmacol., 1966, 15, 1707-18

The production of hypertension in male albino Rats subjected to experimental stress.

ROUSSELET F.

Thèse de doctorat d'Etat en Pharmacie. Paris 1966

Spectrophotométrie par absorption atomique appliquée à la Biologie. Contribution instrumentale et analytique.

RCUGIER G. et BABIN J. P.

Path. Biol., 1970, 18, 203-15

Influence des activités physiques sur les électrolytes urinaires.

RUBENSON A.

J. Pharm. Pharmacol., 1969, 21, 878-80

Alterations in noradrenaline turnover in the peripheral sympathetic neurons induced by stress.

SACKLER A. M., WEITMAN A. S., KREGER A. S.

Exp. Med. Surg., 1966, 24, 258-69

Metabolic and endocrine aspects of audiogenic-seizure susceptibility in female rats.

SAKAI Y.

Tohoku. J. Exptl. Med., 1967, 93, 279-84

Effect of medullo-adrenalectomy upon urinary excretion of adrenaline and nor-adrenaline in Cats.

SCHMIDT K. M., KLOPPER F. D.

J. Psychosom. Res., 1965, 8, 379-84

The use of colored photographic slides in evaluating severity of stomach ulceration.

SCHMIDT K. M., PECKHAM J. C.

J. Psychosom. Res., 1968, 11, 357-61

The severity of stomach ulceration in the Rat assessed by counting the number of ulcers.

SCHUBERT K., WEHRBERGER K.

Honne-Seylers Zeit. Physiol. Chem., 1960, 328, 173-9

Isolierung und Identifizierung von zwölf 17-Ketosteroiden aus Rattenharn .

SCHWARTZ J. C., CHEN Y., VALETTE G.

Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 2122-4

Histidine décarboxylase gastrique et ulcères expérimentaux chez le Rat.

SELYE H .

The physiology and pathology of exposure to stress.

Acta Inc., Montréal. 1950, p. 200 .

SENAY E. C., LEVINE R. J.

Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1967, 124, 1121-3

Synergism between cold and restraint for the rapid production of stress ulcers in rats.

SETHAKKI S., MELIFFER C.J., ROTH J.I

Am. J. Dig. Dis., 1970, 15, 261-70

Gastric mucosal ulceration following vasodilative agents. A new experimental model.

SHARMA V. N., BARAR F. S.

Ind. J. Med. Res., 1966, 54, 1102-7

Restraint stress as it influences the myocardium of Rat.

SHARMA V. N., GUPTA D. P., BARAR F. S., GODHWANI J.L.

Ind. J. Med. Res., 1966, 54, 1108-14

The pattern of renal changes following stress : an experimental study in rats.

SIALER M., SCHWARTZ J., WARTER J.

C. R. Soc. Biol., 1962, 156, 494-8.

Effets de la contrainte sur l'élimination de l'uropepsine et des stéroïdes urinaires d'origine corticosurrénalienne chez le Rat.

SINES J. H.

J. Genet. Psychol., 1962, 101, 209-17.

Strain differences in activity, emotionality, body weight and susceptibility to stress induced stomach lesions.

SPIGEL I.M., RAMSAY A.

J. of Comp. Physiol. Psychol., 1969, 68, 18-21

Excretory electrolytes and response to stress in a reptile.

SUZUKI T., HIGASHI R., TANIGAWA H., IKEDA H., TAMURA K.

Tohoku J.Exptl.Med., 1968, 94, 281-286

Adrenal cortical response to immobilization in conscious and anesthetized dogs.

TACEVA J., POSPISIL M.

Int.J.Radiat.Biol., 1967, 13, 289-91

Urinary ketosteroid excretion as an index of adrenal activity after whole-body irradiation of rats and its correlation with survival.

TERHO T., HARTIALA K.

Scand.J.Gastroent., 1970, 5, 197-205

The effect of restraint and some ulcerogenic agents on the sulphation and turnover rates of gastrointestinal polysaccharides.

THIERRY A.M., JAUDY F., GLOWINSKY J., KETY S.

J.Pharmacol.Exptl.Ther., 1968, 163, 163-71

Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I- Modifications of Norepinephrine turnover.

VERNET-MAURY E., CHANEL J., ADRIEN J.

C.R.Soc.Biol., 1967, 161, 1723-6

Comportements émotifs et mouvements de toilette chez le Rat.

WEGMANN R.

Rev.Franç.Gastroenterol., 1969, 45, 17-52

Régulations enzymatiques par la carraghénine de la muqueuse gastrique stressée.

WIEDERHOLT M., WIEDERHOLT B.

Pflügers Arch., 1968, 302, 57-78

Der Einfluss von Dexamethason auf die Wasser und Elektrolytausscheidung adrenaletomierter Ratten.

WILSON T.R., WHITTAKER D.K.

Scand.J.Gastroent., 1969, 4, 17-24

Ulceration of oral and gastric mucosa produced by stress in rats.

YOUNG D.R., PRICE R., ELDER N.E., ADACHI R.R.

J.Appl.Physiol., 1962, 17, 669-74

Energy and electrolyte metabolism and adrenal responses during work in dogs.

ZABRODIN O.N.

Farmakol.i Toksikolog., 1969, 32, 559-60

The effect of DOPA and reserpine on the development of neurogenous gastric dystrophy.

ZAVODSKAYA I.

Actualités Pharmacologiques, 23ème série, Paris, Masson, 1970, sous presse.

ZEMJANIS R., GONDOS B., ADEY W.R., COCKETT A.T.

Aerospace Med., 1969, 40, 1316-22

Testicular degeneration in Macaca nemestrina monkeys used in prespace flight tests.

	Pages
INTRODUCTION GENERALE	1
SOMMAIRE	4
METHODES EXPERIMENTALES	5
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
Caractérisation de l'agression par l'étude des excrétions urinaires de l'eau et des électrolytes au cours de la contrainte ulcérogène.	13
 <u>CHAPITRE I</u> : Etude chez le Rat mâle	 14
- Résultats	15
- Discussion	25
- Conclusion	32
 <u>CHAPITRE II</u> : Etude chez le Rat femelle	 33
- Résultats	33
- Discussion	37
- Conclusion	39
 <u>CHAPITRE III</u> : Etude fractionnée de la contrainte de 24 heures chez le Rat femelle	 40
- Résultats	41
- Discussion	45
- Conclusion	48
 <u>CHAPITRE IV</u> : Etude chez le Rat femelle après la levée de la contrainte	 49
- Résultats	50
- Discussion	50
- Conclusion	55
 CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE	 56

DEUXIEME PARTIE

Etude des mécanismes de résistance à l'agression au cours de la contrainte ulcérogène chez le Rat	57
--	----

CHAPITRE V : Activation du Système Nerveux Central

- Résultats	59
- Discussion	62
- Conclusion	62

CHAPITRE VI : Activation du Système Orthosympathique

- Résultats	64
- Discussion	64
- Conclusion	66

CHAPITRE VII : Action de la Surrénalectomie totale

- Résultats	69
- Discussion	69
- Conclusion	75

CHAPITRE VIII : Action de la Surrénalectomie partielle (Médullosurrénalectomie)

- Technique utilisée	77
- Résultats	78
- Discussion	
1) Régénération du seul cortex	86
2) Excrétions urinaires pendant la contrainte	94
3) Ulcères	99
- Conclusion	100

<u>CHAPITRE IX</u> : Intervention du Cortex surrénal	102
A) Etude des 17-oxostéroïdes totaux	105
B) Fractionnement des 17-oxostéroïdes	109
α) Fractionnement des 17-oxostéroïdes chez les témoins	110
β) Agression et fractionnement des 17-oxostéroïdes	119
 <u>CHAPITRE X</u> : Intervention de l'appareil Thyroparathyroïdien	 120
- Résultats	121
- Discussion	125
- Conclusion	128
 CONCLUSIONS GENERALES	 129
 BIBLIOGRAPHIE	 131
 TABLE DES MATIERES	 142

